

B1

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-228548

(43)公開日 平成11年(1999) 8月24日

| (51)Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | F I | |
|-----------------------------|-------|----------------|-------|
| C 0 7 D 249/08 | 5 3 7 | C 0 7 D 249/08 | 5 3 7 |
| A 6 1 K 31/41 | | A 6 1 K 31/41 | |
| 31/415 | A D Z | 31/415 | A D Z |
| C 0 7 D 403/14 | 2 3 3 | C 0 7 D 403/14 | 2 3 3 |
| 405/14 | 2 3 3 | 405/14 | 2 3 3 |
| 審査請求 有 請求項の数39 O L (全 38 頁) | | | |

(21)出願番号 特願平10-83199

(22)出願日 平成10年(1998) 3月30日

(31)優先権主張番号 特願平9-80863

(32)優先日 平 9 (1997) 3月31日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(31)優先権主張番号 特願平9-182395

(32)優先日 平 9 (1997) 7月 8 日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(31)優先権主張番号 特願平9-337299

(32)優先日 平 9 (1997)12月 8 日

(33)優先権主張国 日本 (J P)

(71)出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72)発明者 伊藤 克己

大阪府豊能郡豊能町光風台6丁目18番地の12

(72)発明者 北崎 智幸

兵庫県神戸市北区緑町8丁目1番6-404号

(72)発明者 小此木 研二

大阪府三島郡島本町若山台1丁目5番20-101号

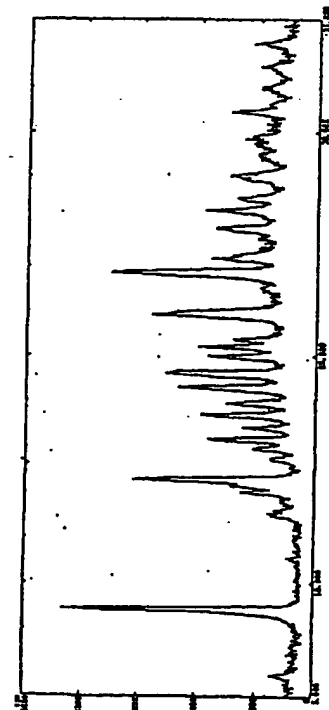
(74)代理人 弁理士 朝日奈 忠夫 (外1名)

(54)【発明の名称】 アゾール化合物、その製造法および用途

(57)【要約】

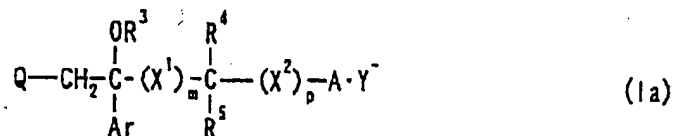
【課題】水に対する溶解性が高く注射剤として用いるのに適しており、しかも高い治療効果を発現するための体内吸収性の改善された新規化合物、それを含んでなる医薬組成物およびその製造法を提供する。

【解決手段】アゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されており、生体内で該置換基が脱離して抗真菌性のアゾール化合物に変換し得る含4級化窒素イミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル化合物。



【特許請求の範囲】

【請求項1】アゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されており、生体内で該置換基が脱離して抗真菌性のアゾール化合物に変換し得



(式中、Qはアゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されたイミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル基を、Arは置換されていてもよいフェニル基を、Aはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、X¹は酸素原子またはメチレン基を、X²は酸化されていてもよい硫黄原子を、mおよびpはそれぞれ0または1を、Y⁻は陰イオンを示し、①R³、R⁴およびR⁵は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示す

る含4級化窒素イミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル化合物。

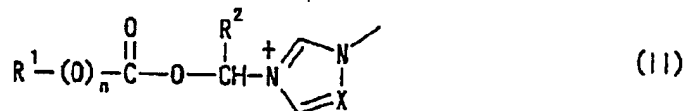
【請求項2】式：

【化1】

か、②R³が水素原子または低級アルキル基を示し、かつR⁴とR⁵が相合わさって低級アルキレン基を示すか、③R⁵が水素原子または低級アルキル基を示し、かつR³とR⁴が相合わさって低級アルキレン基を示す。)で表される化合物またはその塩である請求項1記載の化合物。

【請求項3】Qが式：

【化2】



(式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、R²は水素原子または低級アルキル基を、Xは窒素原子またはメチン基を、nは0または1を示す。)で示される4級化されたイミダゾール-1-イル基または1,2,4-トリアゾール-1-イル基である請求項2記載の化合物。

【請求項4】Xが窒素原子である請求項3記載の化合物。

【請求項5】R¹が置換されていてもよい炭化水素基である請求項3記載の化合物。

【請求項6】置換されていてもよい炭化水素基が水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₇₋₁₉アラルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルカノイルアミノ基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基、C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボキサミド、C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボキサミドおよび置換されていてもよい複素環基から選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基である請求項5記載の化合物。

【請求項7】置換されていてもよい炭化水素基がメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、2-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、1,3-ジベンジルオキシ-2-プロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチ

ル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル、メチルチオメチル、メチルスルホニルエチル、アセトアミドメチル、1-アセトアミドエチル、2-アセトアミドエチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-ベンジルオキシカルボニルエチル、1-ベンジルオキシカルボニル-1-メチルエチル、カルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、メトキシカルボキサミドメチル、エトキシカルボキサミドメチル、tert-ブトキシカルボキサミドメチル、ベンジルオキシカルボキサミドメチル、2-エトキシカルボキサミドエチル、2-フリルメチル、2-テトラヒドロフリルメチル、1,3-ジオキサソラン-2-イルメチル、1,3-ジオキサソラン-4-イルメチル、2-オキソ-1,3-ジオキサソラン-4-イルメチル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサソラン-4-イルメチル、1,3-ジオキサソラン-5-イルメチル、1-エトキシカルボニル-1-(2,3,4-トリヒドロキシフェニル)メチル、1-アセトアミド-2-エトキシカルボニル、1-アセトアミド-3-エトキシカルボニルプロピル、2-アセトアミド-2-エトキシカルボニルエチル、3-アセトアミド-3-エトキシカルボニルプロピル、1-アセトアミド-2-カルバモイルエチルまたは1-アセトアミド-3-カルバモイルプロ

ビルである請求項5記載の化合物。

【請求項8】R¹が置換されていてもよい複素環基である請求項3記載の化合物。

【請求項9】置換されていてもよい複素環基がフリル、チエニル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオキソリル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、メチルフリル、ヒドロキシフリル、メチルチエニル、メトキシフリル、2-オキソ-1,3-ジオキソリル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソリル、2-オキソ-1,3-ジオキソラニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラニル、2-オキソ-1,3-ジオキサニルまたは2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニルである請求項8記載の化合物。

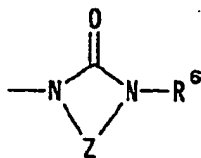
【請求項10】置換されていてもよい複素環基がフリル、チエニル、ジオキサニル、2-オキソ-1,3-ジオキサニルまたは2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニルである請求項8記載の化合物。

【請求項11】Arがハロゲンで置換されたフェニルである請求項2記載の化合物。

【請求項12】Arが1または2のフッ素で置換されたフェニルである請求項2記載の化合物。

【請求項13】Aが式：

【化3】



(式中、R⁶はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または芳香族複素環基を示し、Zは置換されていてもよい低級アルキレン基を示すかまたは式：

-D-E-

(DおよびEは同一または異なって窒素原子または低級アルキルで置換されていてもよいメチン基を示す。)で示される基を示す。)で示される基である請求項2記載の化合物。

【請求項14】Zが-CH₂-CH₂-である請求項13記載の化合物。

【請求項15】R⁶が置換されていてもよい炭化水素基である請求項13記載の化合物。

【請求項16】置換されていてもよい炭化水素基が置換されていてもよい脂肪族炭化水素基、置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい芳香脂肪族炭化水素基である請求項15記載の化合物。

【請求項17】置換されていてもよい炭化水素基が置換されていてもよい脂肪族炭化水素基である請求項15記載の化合物。

【請求項18】置換されていてもよい脂肪族炭化水素基

がそれぞれ置換されていてもよい直鎖もしくは分枝状の炭素数1~12のアルキル基、炭素数3~8のシクロアルキルまたは炭素数2~4のアルケニル基である請求項17記載の化合物。

【請求項19】置換されていてもよい炭化水素基が置換されていてもよい芳香族炭化水素基である請求項15記載の化合物。

【請求項20】置換されていてもよい芳香族炭化水素基が置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基である請求項19記載の化合物。

【請求項21】置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基がそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ナフチル、ビフェニル、アンズリルまたはインデニルである請求項20記載の化合物。

【請求項22】置換されていてもよい炭素数6~14のアリール基が置換されていてもよいフェニルである請求項20記載の化合物。

【請求項23】置換されていてもよい炭化水素基が置換されていてもよい芳香脂肪族炭化水素基である請求項15記載の化合物。

【請求項24】置換されていてもよい芳香脂肪族炭化水素基が置換されていてもよい炭素数7~15のアリールアルキル基である請求項23記載の化合物。

【請求項25】置換されていてもよい炭素数7~15のアリールアルキル基がそれぞれ置換されていてもよいベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、インダニル、インダニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルメチル、ビフェニルメチルまたはベンズヒドリルである請求項24記載の化合物。

【請求項26】R⁶が置換されていてもよい芳香族複素環基である請求項13記載の化合物。

【請求項27】置換されていてもよい芳香族複素環基における芳香族複素環基が窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基である請求項26記載の化合物。

【請求項28】置換されていてもよい芳香族複素環基における芳香族複素環基がイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ヒリジル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フリル、ピロリル、ピラジニル、ビリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリダジニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニルまたはインドリルである請求項26記載の化合物。

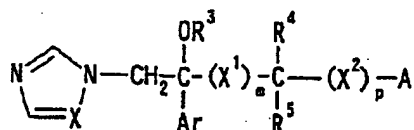
【請求項29】R⁶で示されるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または芳香族複素環基における炭化水素基または芳香族複素環基の置換基が水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、ニトロ基、アミノ

基、アシルアミノ基、炭素数1~10のアルキル基でモノもしくはジ置換されたアミノ基、置換されていてもよい5もしくは6員の環状アミノ基、炭素数1~6のアルコキシ基、ハロゲン原子、炭素数1~6のアルキル基、炭素数3~6のシクロアルキル基、ハロゲノ-炭素数1~6のアルキル基、ハロゲノ-炭素数1~6のアルコキシ基、オキソ基、チオキソ基、メルカプト基、炭素数1~6のアルキルチオ基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、炭素数1~10のアルカノイル基、5もしくは6員の芳香族複素環基または縮合芳香族複素環基である請求項13記載の化合物。

【請求項30】R⁶で示されるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または芳香族複素環基における炭化水素基または芳香族複素環基の置換基が1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ、ヒラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリルまたはテトラゾリルである請求項13記載の化合物。

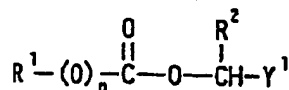
【請求項31】Qが4-アセトキシメチル-1H-1,2,4-トリアゾリウム-1-イル基または4-エトキシカルボニルオキシメチル-1H-1,2,4-トリアゾリウム-1-イル基、Arが2,4-ジフルオロフェニル基、Aが2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル、mおよびpがそれぞれ0、R³が水素原子、R⁴がメチル基、R⁵が水素原子およびY⁻が塩素イオンである請求項2記載の化合物。

【請求項32】4-アセトキシメチル-1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリドである請求項2記載の化合物。



(III)

(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、Aはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、X¹は酸素原子またはメチレン基を、Xは窒素原子またはメチン基を、X²は酸化されていてもよい硫黄原子を、mおよびpはそれぞれ0または1を示し、①R³、R⁴およびR⁵は同一または異なって、水素原子ま



(IV)

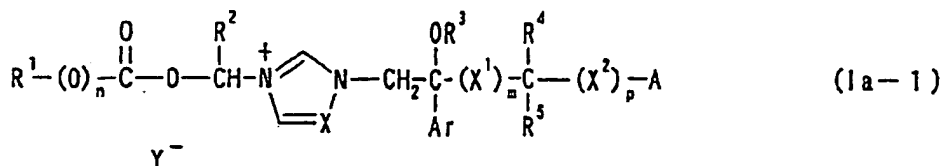
(式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、R²は水素原子または低級アルキル基を、nは0または1を、Y¹はハロゲン原子を示

または低級アルキル基を示すか、②R³が水素原子または低級アルキル基を示し、かつR⁴とR⁵が相合わさって低級アルキレン基を示すか、③R⁵が水素原子または低級アルキル基を示し、かつR³とR⁴が相合わさって低級アルキレン基を示す。)で表される化合物と、式:

【化5】

す。)で表される化合物とを反応させ、必要により陰イオン交換することを特徴とする式

【化6】



(1a-1)

(式中、Y⁻は陰イオン示し、その他の記号は前記と同意義である。)で表わされる化合物の製造法。

【発明の詳細な説明】

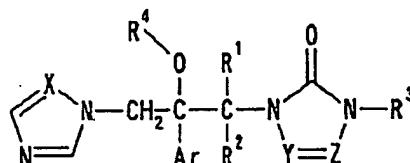
【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は抗真菌作用を有する新規アゾール系化合物、その製造法および用途に関するものである。

【0002】

【従来の技術】これまでに抗真菌作用を有するアゾール系化合物が種々知られている。たとえば、特開平6-293740号公報には、式：

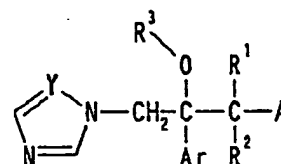
【化7】



(式中、Arは置換フェニルを示し、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を示すか、あるいは連結して低級アルキレン基を形成してもよく、R³は炭素原子を介して結合する基を示し、R⁴は水

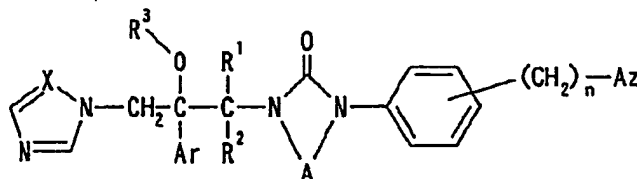
素原子またはアシル基を示し、Xは窒素原子またはメチン基を示し、YおよびZは同一又は異なって窒素原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す。)で表されるアゾール化合物またはその塩が、特開平8-104676号公報には、式：

【化8】



(式中、Arは置換されていてもよいフェニル基、R¹およびR²は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を、あるいはR¹とR²が相合わさって低級アルキレン基を、R³は水素原子またはアシル基を、Yは窒素原子またはメチン基を、およびAは置換基を有していてもよい、窒素原子で結合する飽和環状アミド基をそれぞれ示す)で表される化合物またはその塩が、WO9625410A₁ (特開平9-183769号公報に対応)には、式：

【化9】



【式中、Arは置換されていてもよいフェニル基を、R¹およびR²は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を、あるいはR¹とR²とが相合わさって低級アルキレン基を、R³は水素原子またはアシル基を、Xは窒素原子またはメチン基を、AはY=Z (YおよびZは同一または異なって、窒素原子または低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基を示す) または低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基を、nは0~2の整数を、Azは置換されていてもよいアゾリル基を示す)で表される化合物またはその塩が記載されている。

【0003】一方、これまでに酵素的および/または非酵素的に加水分解されるアゾール (イミダゾール、トリアゾール) 化合物の4級アンモニウム塩型誘導体として、ソフトドラッグと呼ばれる一群の化合物が知られている。例えば、1-メチルイミダゾールの4級塩誘導体

がジャーナル オブ メディシナル ケミストリー 23巻 469頁 1980年 (抗細菌作用)、同23巻 566頁 1980年 (抗腫瘍作用)、同23巻 474頁 1980年 (抗コリン作用) 及び同32巻 493頁 1989年 (アセチルコリンエステラーゼ再活性化作用) に報告されているが、これらは4級塩自身が、生物活性を有するものであり、その加水分解がすみやかに起こることが特徴の一つとされている。一方、プロドラッグの一種としてのアゾール化合物の4級アンモニウム塩型誘導体としては、ファーマシューティカル リサーチ 9巻 372頁 1992年 (抗緑内障薬) 及びエントモロジ ア エクスペリメンタリス エト アプリカタ 44巻 295頁 1987年 (殺虫薬) が報告されているのみである。さらに、容易に加水分解されることを利用したイミダゾールの4級アンモニウム型誘導体の合成中間体としての使用例が、ジャーナル オブ

ケミカル ソサエティ パーキンI 1341頁 1979年及びニュージャーナル オブ ケミストリー 16巻 107頁1992年に報告されている。また米国特許4,061,722, 4,160,099に一連の4級アンモニウム塩型誘導体が記載されている。しかしながら、抗真菌作用を有するアゾール化合物の酵素的および/または非酵素的に加水分解される4級塩誘導体は知られていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】上記抗真菌作用を有するアゾール系化合物は、たとえば注射剤として用いるための水に対する溶解性が必ずしも十分でなく、また高い治療効果を発現するための体内吸収性の面で十分満足されているとはいえず、水に対する溶解性の改善および体内吸収性の改善が望まれている。

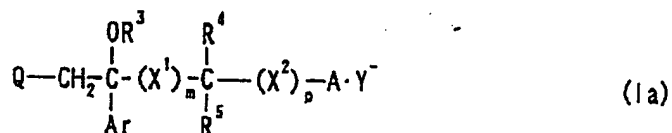
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、これらの点に鑑み種々研究した結果、アゾール系化合物の1H-イミダゾール-1-イル基または1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基に含まれる窒素原子を4級化した誘導体が水に対する溶解性が向上し、しかも生体内で酵素的および/または非酵素的に加水分解されて1H-イミダゾール-1-イル基または1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル基を有し抗真菌活性を有する化合物を

生成することを見だし、この知見に基づいて本発明を完成した。すなわち本発明は、アゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されており、生体内で該置換基が脱離して抗真菌性のアゾール化合物に変換し得る含4級化窒素イミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル化合物、その製造法および該化合物を含有してなる医薬組成物に関する。上記「アゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されており、生体内で該置換基が脱離して抗真菌性のアゾール化合物に変換し得る含4級化窒素イミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル化合物〔以下化合物(I)ということもある〕」はその分子内にイミダゾール-1-イル基または1,2,4-トリアゾール-1-イル基を有し、イミダゾール-1-イル基の3位の窒素原子および1,2,4-トリアゾール-1-イル基の2位または4位の窒素原子に置換基を有することにより該窒素原子が4級化されており、該置換基は生体内で加水分解されて脱離し、4級化窒素原子を有しないイミダゾール-1-イル基または1,2,4-トリアゾール-1-イル基を有し、抗真菌作用を有する化合物に変換する化合物である。

【0006】このような化合物としては、式：

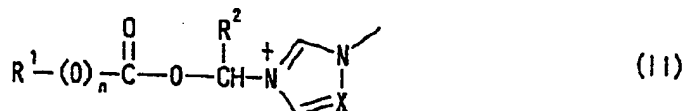
【化10】



(式中、Qはアゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されたイミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル基を、Arは置換されていてもよいフェニル基を、Aはそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、X¹は酸素原子またはメチレン基を、X²は酸化されていてもよい硫黄原子を、mおよびpはそれぞれ0または1を、Y⁻は陰イオン示し、①R³、R⁴およびR⁵は同一または異なって、水素原子または低級アルキル基を示すか、②R³が水素原子または低級アルキル基を示し、かつR⁴とR⁵が相合わさって低級アルキレン基を示すか、

③R⁵が水素原子または低級アルキル基を示し、かつR³とR⁴が相合わさって低級アルキレン基を示す。)で表される化合物またはその塩〔以下化合物(Ia)ということもある〕が挙げられる。上記Qで示される「アゾール環を構成する窒素原子の一つが生体内で脱離する置換基で4級化されたイミダゾール-1-イルまたは1,2,4-トリアゾール-1-イル基」における「生体内で脱離する置換基」は生体内で加水分解される基であればいかなるものでもよく、Qで示される基としては、式：

【化11】



(式中、R¹はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基を、R²は水素原子または低級アルキル基を、Xは窒素原子またはメチン基を、nは0または1を示す。)で示されるものが挙げられる。

【0007】R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、脂肪族炭化水素

基、芳香族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基が挙げられる。該脂肪族炭化水素基としては、たとえばアルキル基、シクロアルキル基、シクロアルキルアルキル基、アルケニル基、アルキニル基があげられ、該アルキル基としては、例えばたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブ

チル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシルなど直鎖もしくは分枝状の炭素数1~20のアルキル基が挙げられ、とりわけ炭素数1~6の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル)が好ましい。該シクロアルキル基としては、たとえばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルなど炭素数3~10のシクロアルキル基が挙げられ、とりわけ炭素数3~6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル)が好ましい。該シクロアルキルアルキル基としては、たとえばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルなど炭素数4~12のものが挙げられ、とりわけ炭素数6~8のシクロアルキルアルキル基(例：シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル)が好ましい。該アルケニル基としては、たとえばビニル、プロペニル、ブテニルなど炭素数2~4のものが挙げられ、とりわけ炭素数2~3のアルケニル(例、ビニル、プロペニル)が好ましい。該アルキニル基としては、たとえばエチニル、プロピニル、ブチニルなど炭素数2~4のものが挙げられ、とりわけ炭素数2~3のアルキニル(例、エチニル、プロピニル)が好ましい。

【0008】該芳香族炭化水素基としては、フェニル、ナフチル、ビフェニル、アンスリル、インデニルなど炭素数6~14のものが挙げられ、とりわけ炭素数6~10のアリール基(例、フェニル、ナフチル)が好ましい。該芳香脂族炭化水素基としては、炭素数7~15のアラルキル基たとえばベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、インダニル、インダニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルメチル等が挙げられ、とりわけ炭素数7~11のアラルキル基(例：ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等)が好ましい。

【0009】R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」の「複素環基」は複素環に結合している酸素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、そのような複素環はたとえば、窒素原子(オキシド化されていてもよい)、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1~数個、好ましくは1~4個含む5~8員環またはその縮合環を示す。このような複素環基としては具体的には、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピロリジニ

ル、ピリジリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ビペリジニル、ビペラジニル、インドリル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオキソリル、キノリル、ピリド〔2,3-d〕ピリミジリル、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジニル、チエノ〔2,3-d〕ピリジリル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキサニル、ジオキサニルなどが挙げられる。

【0010】R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」における該置換基としてはたとえば、複素環基、オキシ基、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシ基、C₇₋₁₉アラルキルオキシ基、複素環オキシ基、メルカプト基、C₁₋₆アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C₃₋₁₀シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C₆₋₁₀アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、C₇₋₁₉アラルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基、アミノ基、モノC₁₋₆アルキルアミノ基、ジC₁₋₆アルキルアミノ基、トリC₁₋₆アルキルアンモニオ基、C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ基、C₆₋₁₀アリールアミノ基、C₇₋₁₉アラルキルアミノ基、複素環アミノ基、現状アミノ基、ニトロ基、ハロゲン原子、シアノ基、カルボキシ基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリールオキシカルボニル基、C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニル基、C₆₋₁₀アリールカルボニル基、C₁₋₆アルカノイル基、C₃₋₅アルケノイル基、C₆₋₁₀アリールカルボニルオキシ基、C₂₋₆アルカノイルオキシ基、C₃₋₅アルケノイルオキシ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいカルバモイルオキシ基、C₁₋₆アルカノイルアミノ基、C₆₋₁₀アリールカルボニルアミノ基、C₁₋₁₀アルコキシカルボキサミド基、C₆₋₁₀アリールオキシカルボキサミド基、C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボキサミド基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニルオキシ基、C₆₋₁₀アリールオキシカルボニルオキシ基、C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニルオキシ基、C₃₋₁₀シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基、置換されていてもよいウレイド基などが挙げられ、同一または異なって1ないし4個存在していてもよい。「C₁₋₆アルコキシ基」としてはたとえば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペンチルオキシ、n-ヘキシルオキシなどが、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシ基」としてはたとえば、シクロプロピルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが、「C₆₋₁₀アリールオキシ基」としてはたとえば、フェノキシ、ナフチルオキシなどが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシ基」としてはたと

えば、ベンジルオキシ、1-フェニルエチルオキシ、2-フェニルエチルオキシ、ベンズヒドリルオキシなどが、「C₁₋₆アルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としてはたとえば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、n-ブチルチオ、メチルスルフィニル、メチルスルホニルなどが、「C₃₋₁₀シクロアルキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としてはたとえば、シクロプロピルチオ、シクロヘキシルチオ、シクロペンチルスルフィニル、シクロヘキシルスルホニルなどが、「C₆₋₁₀アリールチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としてはたとえば、フェニルチオ、ナフチルチオ、フェニルスルフィニル、フェニルスルホニルなどが、「C₇₋₁₉アラキルチオ基(該硫黄原子がオキシド化されていてもよい)」としてはたとえば、ベンジルチオ、フェニルエチルチオ、ベンズヒドリルチオ、ベンジルスルフィニル、ベンジルスルホニルなどが、「モノC₁₋₈アルキルアミノ基」としてはたとえば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、n-ブチルアミノなどが、「ジC₁₋₆アルキルアミノ基」としてはたとえば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、メチルエチルアミノ、ジ-(n-プロピル)アミノ、ジ-(n-ブチル)アミノなどが、「トリC₁₋₆アルキルアンモニオ基」としてはたとえば、トリメチルアンモニオなどが、「C₃₋₁₀シクロアルキルアミノ基」としてはたとえば、シクロプロピルアミノ、シクロペンチルアミノ、シクロヘキシルアミノなどが、「C₆₋₁₀アリールアミノ基」としてはたとえば、アニリノ、N-メチルアニリノなどが、「C₇₋₁₉アラキルアミノ基」としてはたとえば、ベンジルアミノ、1-フェニルエチルアミノ、2-フェニルエチルアミノ、ベンズヒドリルアミノなどが、「環状アミノ基」としてはたとえば、1-ピロリジニル、ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノなどが、「ハロゲン原子」としてはたとえば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、「C₁₋₁₀アルコキシ-カルボニル基」としてはたとえば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、n-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル、ノルボルニルオキシカルボニルなどが、「C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボニル基」としてはたとえば、フェノキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニルなどが、「C₇₋₁₉アラキルオキシ-カルボニル基」としてはたとえば、ベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニルなどが、「C₆₋₁₀アリール-カルボニル基」としてはたとえば、ベンゾイル、ナフトイル、フェニルアセチルなどが、「C₁₋₆アルカノイル基」としてはたとえば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ヒバロイルなどが、「C₃₋₅アルケノ

イル基」としてはたとえば、アクリロイル、クロトノイルなどが、「C₆₋₁₀アリール-カルボニルオキシ基」としてはたとえば、ベンゾイルオキシ、ナフトイルオキシ、フェニルアセトキシなどが、「C₂₋₆アルカノイルオキシ基」としてはたとえば、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、バレリルオキシ、ヒバロイルオキシなどが、「C₃₋₅アルケノイルオキシ基」としてはたとえば、アクリロイルオキシ、クロトノイルオキシなどが、「置換されていてもよいカルバモイル基」としてはたとえば、C₁₋₄アルキル基(例、メチル、エチル等)、フェニル基、C₁₋₇アシル基(例、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等)、C₁₋₄アルコキシフェニル基(例、メトキシフェニル等)などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイル基、および環状アミノカルボニル基などが用いられ、具体的にはたとえば、カルバモイル、N-メチルカルバモイル、N-エチルカルバモイル、N,N-ジメチルカルバモイル、N,N-ジエチルカルバモイル、N-フェニルカルバモイル、N-アセチルカルバモイル、N-ベンゾイルカルバモイル、N-(p-メトキシフェニル)カルバモイル、1-ピロリジニルカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピペラジニルカルボニル、モルホリノカルボニルなどが、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としてはたとえば、C₁₋₄アルキル基(例、メチル、エチル等)、フェニル基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいチオカルバモイル基が用いられ、たとえば、チオカルバモイル、N-メチルチオカルバモイル、N-フェニルチオカルバモイルなどが、「置換されていてもよいカルバモイルオキシ基」はたとえば、C₁₋₄アルキル基(例、メチル、エチル等)、フェニル基などから選ばれた1または2個の置換基で置換されていてもよいカルバモイルオキシ基が用いられ、具体的にはたとえば、カルバモイルオキシ、N-メチルカルバモイルオキシ、N,N-ジメチルカルバモイルオキシ、N-エチルカルバモイルオキシ、N-フェニルカルバモイルオキシなどが、「C₁₋₆アルカノイルアミノ基」としてはたとえば、アセトアミド、プロピオンアミド、ブチロアミド、バレロアミド、ヒバロアミドなどが、「C₆₋₁₀アリール-カルボニルアミノ基」としてはたとえば、ベンズアミド、ナフトアミド、フタルイミドなどが、「C₁₋₁₀アルコキシ-カルボキサミド基」としてはたとえば、メトキシカルボキサミド(CH₃OCONH-)、エトキシカルボキサミド、tert-ブトキシカルボキサミドなどが、「C₆₋₁₀アリールオキシ-カルボキサミド基」としてはたとえば、フェノキシカルボキサミド(C₆H₅OCONH-)などが、「C₇₋₁₀アラキルオキシ-カルボキサミド基」としてはたとえば、ベンジルオキシカルボキサミド(C₆H₅CH₂OCONH-)、ベンズヒドリルオキシカルボキサミドなどが、「C₁₋₁₀アルコキシ-カルボニルオキシ

基」としてはたとえば、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、*n*-プロポキシカルボニルオキシ、イソプロポキシカルボニルオキシ、*n*-ブトキシカルボニルオキシ、*tert*-ブトキシカルボニルオキシ、*n*-ペンチルオキシカルボニルオキシ、*n*-ヘキシルオキシカルボニルオキシなどが、「C₆₋₁₀アリールオキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、フェノキシカルボニルオキシ、ナフチルオキシカルボニルオキシなどが、「C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、ベンジルオキシカルボニルオキシ、1-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、2-フェニルエチルオキシカルボニルオキシ、ベンズヒドリルオキシカルボニルオキシなどが、「C₃₋₁₀シクロアルキルオキシカルボニルオキシ基」としてはたとえば、シクロプロピルオキシカルボニルオキシ、シクロヘキシルオキシカルボニルオキシなどが、「置換されていてもよいウレイド基」としてはたとえば、C₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチル等）、フェニル基などから選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいウレイド基が用いられ、たとえばウレイド、1-メチルウレイド、3-メチルウレイド、3,3-ジメチルウレイド、1,3-ジメチルウレイド、3-フェニルウレイドなどがあげられる。

【0011】R¹で示される「置換されていてもよい複素環基」の置換基としては、上記したものに加えてたとえばC₁₋₆アルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₄₋₇シクロアルキルアルキル基、C₂₋₃アルケニル基、C₂₋₃アルキニル基、C₆₋₁₀アリール基、C₇₋₁₁アラルキル基などが用いられ、「C₁₋₆アルキル基」としてはたとえば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなどが、「C₃₋₆シクロアルキル基」としてはたとえば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが、「C₄₋₇シクロアルキルアルキル基」としては、たとえばシクロプロピルメチル、シクロペンチルメチルなどが、「C₂₋₃アルケニル基」としては、たとえばビニル、プロペニルなどが、「C₂₋₃アルキニル基」としては、たとえばエチニル、プロピニルなどが、「C₆₋₁₀アリール基」としてはフェニル、ナフチルなどが、「C₇₋₁₁アラルキル基」としてはたとえばベンジル、フェネチル、ナフチルメチルなどがあげられる。R¹で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」におけるこれらの置換基は1個に限定されず、同一または異なって複数個（2〜4個）あってもよい。

【0012】「炭化水素基」および「複素環基」の置換基における複素環基、複素環オキシ基、複素環チオ基、複素環スルフィニル基、複素環スルホニル基および複素環アミノ基における複素環基は複素環に結合している水素原子を1個とりのぞいてできる基を表し、そのような

複素環は、たとえば窒素原子（オキシド化されていてもよい）、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を1〜数個、好ましくは1〜4個含む5〜8員環またはその縮合環を示す。このような複素環基としては、たとえばピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、フリル、チエニル、オキサゾリル、イソキサゾリル、1,2,3-オキサジアゾリル、1,2,4-オキサジアゾリル、1,2,5-オキサジアゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、ピロリジニル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオクソリル、キノリル、ピリド〔2,3-*d*〕ピリミジニル、1,5-, 1,6-, 1,7-, 1,8-, 2,6-または2,7-ナフチリジニル、チエノ〔2,3-*d*〕ピリジニル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオクソラニル、ジオキサニルなどが挙げられ、これら複素環基はC₁₋₄アルキル基（例、メチル、エチルなど）、水酸基、オキソ基、C₁₋₄アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシなど）などから選ばれた1〜3個の置換基によって置換されていてもよい。

【0013】R¹で示されるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基において、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、水酸基、C₁₋₆アルコキシ基、C₇₋₁₉アラルキルオキシ基、C₁₋₆アルキルチオ基、C₁₋₆アルキルスルホニル、C₁₋₆アルカノイルアミノ基、C₁₋₁₀アルコキシカルボニル基、C₇₋₁₉アラルキルオキシカルボニル基、置換されていてもよいカルバモイル基、C₁₋₁₀アルコキシカルボキサミド、C₇₋₁₀アラルキルオキシカルボキサミド、複素環基（置換されていてもよい）などから選ばれた1ないし3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基（C₁₋₆アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチルなど）が好ましく、それらの具体例としてはメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、メトキシメチル、エトキシメチル、1-メトキシエチル、2-メトキシエチル、1-エトキシエチル、2-エトキシエチル、2-ベンジルオキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、1,3-ジベンジルオキシ-2-プロピル、ヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル、メチルチオメチル、メチルスルホニルエチル、アセトアミドメチル、1-アセトアミドエチル、2-アセトアミドエチル、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボ

ニルメチル、tert-ブトキシカルボニルメチル、1-エトキシカルボニルエチル、2-エトキシカルボニルエチル、1-メトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-エトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-tert-ブトキシカルボニル-1-メチルエチル、1-ベンジルオキシカルボニルエチル、1-ベンジルオキシカルボニル-1-メチルエチル、カルバモイルメチル、N,N-ジメチルカルバモイルメチル、メトキシカルボキサミドメチル、エトキシカルボキサミドメチル、tert-ブトキシカルボキサミドメチル、ベンジルオキシカルボキサミドメチル、2-エトキシカルボキサミドエチル、2-フリルメチル、2-テトラヒドロフリルメチル、1,3-ジオキサラン-2-イルメチル、1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、1,3-ジオキサン-5-イルメチル、1-エトキシカルボニル-1-(2,3,4-トリヒドロキシフェニル)メチル、1-アセトアミド-2-エトキシカルボニル、1-アセトアミド-3-エトキシカルボニルプロピル、2-アセトアミド-2-エトキシカルボニルエチル、3-アセトアミド-3-エトキシカルボニルプロピル、1-アセトアミド-2-カルバモイルエチル、1-アセトアミド-3-カルバモイルプロピルなどが挙げられる。前記1ないし3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基のうち最も好ましいものはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、tert-ブチルなどの直鎖状及び分枝状の C_{1-4} アルキル基および2-ヒドロキシエチル、3-ヒドロキシプロピル、2,3-ジヒドロキシプロピル、1,3-ジヒドロキシ-2-プロピル、2-メトキシエチル、2-エトキシエチル、3-ベンジルオキシプロピル、エトキシカルボニルメチル、1-エトキシカルボニルエチル、1-ベンジルオキシカルボニルエチル、2-フリルメチル、2-テトラヒドロフリルメチル、1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イルメチル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イルメチルなどの水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-10} アルコキシカルボニル基、複素環基（置換されていてもよい）で置換された直鎖状又は分枝状の C_{1-4} アルキル基である。

【0014】 R^1 で示されるそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または複素環基において、「置換されていてもよい複素環基」としては、オキソ基、水酸基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基などから選ばれた1~3個の置換基で置換された複素環基が好ましく、その具体例としてはフリル、チエニル、ピラニル、チオピラニル、ジオキシニル、ジオキソリル、ベンゾピラニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、ジオキソラニル、ジオキサニル、メチルフリル、ヒドロキシフリル、メチルチエニル、メトキシフリル、2-オキソ-

1,3-ジオキソリル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソリル、2-オキソ-1,3-ジオキソラニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラニル、2-オキソ-1,3-ジオキサニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニルなどがあげられ、中でもフリル、チエニル、ジオキサニル、2-オキソ-1,3-ジオキサニル、2,2-ジメチル-1,3-ジオキサニルが特に好ましい。

【0015】 R^2 で示される低級アルキル基としては、例えば炭素数1~4の低級アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等）が挙げられ、とりわけメチルが好ましい。 R^2 としては水素原子、メチルであることが特に好ましい。Xは窒素原子またはメチン基を示すが、窒素原子が好ましい。 X^2 で示される酸化されていてもよい硫黄原子としては、チオ、スルフィニル、スルホニルが挙げられる。mおよびpはそれぞれ0または1を示すが、いずれも0であるのが好ましい。 Ar で示される「置換されていてもよいフェニル基」における置換基としては、たとえばハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）、ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルキル基（例、フルオロメチル、トリフルオロメチル、クロロメチル、1-フルオロエチル、2-フルオロエチル、1,1-ジフルオロエチル、1,2-ジフルオロエチルなど）、ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルコキシ基（例、フルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、1-フルオロエトキシ、2-フルオロエトキシ、1,1-ジフルオロエトキシ、1,2-ジフルオロエトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシなど）等が挙げられる。該置換基は、好ましくはハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素等）であり、特に好ましくはフッ素である。置換基の数は1ないし3個が好ましく、さらに好ましくは1ないし2個である。

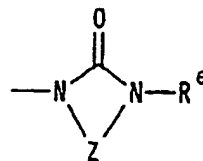
【0016】 Ar の好ましい例としては、ハロゲノフェニル基、ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルキルフェニル基、ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルコキシフェニル基等が挙げられる。該ハロゲノフェニル基としては、例えば2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、2,4,6-トリフルオロフェニル、4-ブromoフェニル等が挙げられる。該ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルキルフェニル基としては、例えば4-トリフルオロメチルフェニル等が挙げられる。該ハロゲン化低級（ C_{1-4} ）アルコキシフェニル基としては、例えば4-トリフルオロメトキシフェニル、4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル、4-(2,2,2-トリ

フルオロエトキシ)フェニル、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル、4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル等が挙げられる。具体的に、Arとしては、とりわけ1ないし2個のハロゲンで置換されたフェニル基、例えば2,4-ジフルオロフェニル、2,4-ジクロロフェニル、4-クロロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、2-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-クロロフェニル、2-クロロ-4-フルオロフェニル、4-ブロモフェニル等が好ましく、このうち特に4-フルオロフェニル、2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル等の1または2個のフッ素原子で置換されたフェニル等が好ましく、さらに好ましくは2-フルオロフェニル、2,4-ジフルオロフェニル等である。

【0017】Y⁻で示される陰イオンは有機酸あるいは無機酸からプロトン1個を除いたものであり、該有機酸の例としては、例えば酢酸、プロピオン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられ、無機酸の例としては、塩酸、硫酸、りん酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、水等が挙げられる。Y⁻としては無機酸からプロトン1個を除いた陰イオンが好ましく、中でも塩酸、フッ化水素酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸等のハロゲン化水素酸からプロトン1個を除いた陰イオンが好ましく、特に塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸からプロトン1個を除いた陰イオンが好ましい。Y⁻は陰電荷を有する基として定義することもでき、その好ましい例としては、例えばCl⁻、F⁻、Br⁻、I⁻、HSO₃⁻、HSO₄⁻、H₂PO₄⁻、OH⁻等が挙げられ、中でもCl⁻、F⁻、Br⁻、I⁻が好ましく、特にCl⁻、Br⁻、I⁻が好ましい。R³、R⁴およびR⁵で示される低級アルキル基としては、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの直鎖もしくは分枝状の炭素数1~4のアルキル基が挙げられるが、なかでもメチルが好ましい。

【0018】R³とR⁴またはR⁴とR⁵が相合わさって低級アルキレン基を示すとき、該低級アルキレンとしては、たとえばメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレンなど炭素数1~4のものが挙げられ、なかでもR³とR⁴が相合わさって低級アルキレンを示すときはメチレン、エチレンが、R⁴とR⁵が相合わさって低級アルキレンを示すときはエチレンが好ましい。R³は水素原子であるのが好ましい。R⁴とR⁵は共に水素原子であるか、共にメチル基であるかまたは一方が水素原子で他方がメチル基であるのが好ましい。R⁴とR⁵は特に一方が水素原子で他方がメチルであるのが好ましい。Aで示される置換されていてもよい炭化水素基または「置換されていてもよい複素環基」としては、前記R¹で述べたものと同様のものが挙げられ、さらにAとしては式：

【化12】



(式中、R⁶はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基または芳香族複素環基を示し、Zは置換されていてもよい低級アルキレン基を示すかまたは式：

-D=E-

(DおよびEは同一または異なって窒素原子、または低級アルキルで置換されていてもよいメチン基を示す。)で示される基を示す。)で示される基が好ましい。R⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水素基および芳香脂族炭化水素基が挙げられる。

【0019】該脂肪族炭化水素基としては、例えばアルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルキニル基等が挙げられる。該アルキル基の例としては、例えば直鎖もしくは分枝状の炭素数1~12のアルキル基が挙げられる。具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ドデシル等が挙げられ、とりわけ炭素数1~4の低級アルキル基(例、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)が好ましい。該シクロアルキル基の例としては、例えば炭素数3~8のシクロアルキル基が挙げられる。具体的には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられ、とりわけ炭素数3~6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)が好ましい。該アルケニル基の例としては、例えば炭素数2~4のアルケニル基が挙げられる。具体的には、ビニル、プロペニル、ブテニル等が挙げられ、とりわけ炭素数2~3のアルケニル基(例、ビニル、プロペニル等)が好ましい。該アルキニル基の例としては、例えば炭素数2~4のアルキニル基が挙げられる。具体的には、エチニル、プロピニル、ブチニル等が挙げられ、とりわけ炭素数2~3のアルキニル基(例、エチニル、プロピニル等)が好ましい。

【0020】該芳香族炭化水素基としては、例えば炭素数6~14のアリール基が挙げられる。該アリール基の例としては、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニリル、アンスリル、インデニル等が挙げられ、とりわけ炭素数6~10のアリール基(例、フェニル、ナフチル等)が好ましい。該芳香脂族炭化水素基としては、例えば炭素数7~15のアリールアルキル基が挙げられ

る。具体的にはベンジル、フェネチル、フェニルプロピル、ナフチルメチル、インダニル、インダニルメチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチル、1,2,3,4-テトラヒドロナフチルメチル、ビフェニルメチル、ベンズヒドリル等が挙げられ、とりわけ炭素数7~11のアラルキル基(例、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等)が好ましい。

【0021】R⁶で表される「置換基を有していてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基の例としては、窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含有する芳香族複素環基が挙げられる。該芳香族複素環基は、ベンゼン環あるいは5もしくは6員の複素環と縮合していてもよい。このような芳香族複素環基の例としては、例えばイミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フリル、ピロリル、ピラジニル、ピリミジニル、オキサゾリル、イソオキサゾリル等の芳香族複素環基およびベンズイミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリダジニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリニル、インドリル等の縮合芳香族複素環基が挙げられる。芳香族複素環基としては、とりわけ窒素原子、硫黄原子および酸素原子から任意に選ばれる1~3個のヘテロ原子を含有する5もしくは6員の芳香族複素環基(例、イミダゾリル、トリアゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル等)が好ましい。

【0022】R⁶で示される「置換基を有していてもよい脂肪族、芳香族もしくは芳香脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基」における置換基の例としては、例えば水酸基、エステル化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、ブトキシカルボニル等の炭素数1~6のアルコキシカルボニル等)、ニトロ基、アミノ基、アシルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ等の炭素数1~10のアルカノイルアミノ等)、炭素数1~10のアルキル基でモノもしくはジ置換されたアミノ基(例、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジブチルアミノ等)、置換されていてもよい5もしくは6員の環状アミノ基(例、ピロリジニル、モルホリノ、ピペリジノ、ピラゾリジニル、パーヒドロアゼピニル、ピペラジニル、4-ベンジルピペラジニル、4-アセチルピペラジニル、4-(4-トリフルオロメトキシフェニル)-1-ピペラジニル、4-[4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-[4-(2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ)フェニル]-1-ピペラジニル、4-(4-トリフルオロメチルフェニル)-4-ピペラジニル等)、炭素数1~6のアルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素等)、炭素数1~6のアルキル基(例、メチル、プロピル、ブチル等)、炭素数3~6のシクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロベンチル等)、ハロゲノ-炭素数1~6のアルキル基(例、トリフルオロメチル、ジクロロメチル、トリフルオロエチル等)、ハロゲノ-炭素数1~6のアルコキシ基(例、トリフルオロメトキシ、1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、2,2,3,3,3-ペンタフルオロプロポキシ、2,2,3,3,4,4,5,5-オクタフルオロペントキシ、2-フルオロエトキシ等)、オキソ基、チオキソ基、メルカプト基、炭素数1~6のアルキルチオ基(例、メチルチオ、エチルチオ、ブチルチオ等)、炭素数1~6のアルキルスルホニル基(例、メタンスルホニル、エタンスルホニル、ブタンスルホニル等)、炭素数1~10のアルカノイル基(例、アセチル、ホルミル、プロピオニル、ブチリル等)、5もしくは6員の芳香族複素環基(例、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、フラザニル、1,3,4-チアジアゾリル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、チエニル、フリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル等)、縮合芳香族複素環基(例、ベンズイミダゾリル、イミダゾピリミジニル、イミダゾピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリダジニル、ベンゾチアゾリル、キノリル、イソキノリル、キナゾリル、インドリル等)等が挙げられ、とりわけハロゲノ-炭素数1~6のアルコキシ基および5員の芳香族複素環基が好ましく、中でも1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ、2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ、ピラゾリル(例、1H-ピラゾール-1-イル)、イミダゾリル(例、1H-イミダゾール-1-イル)、1,2,3-トリアゾリル(例、1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル、2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)、1,2,4-トリアゾリル(例、1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)、テトラゾリル(例、1H-テトラゾール-1-イル、2H-テトラゾール-2-イル)が特に好ましい。

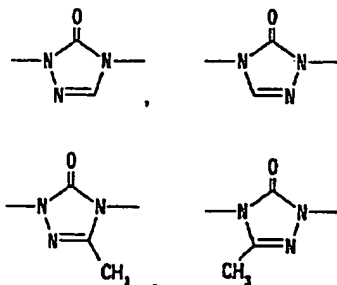
【0023】上記した置換基の数は好ましくは1~3個であり、さらに好ましくは1~2個である。R⁶で表される、置換基を有していてもよい脂肪族、芳香族もしくは芳香脂肪族炭化水素基または置換基を有していてもよい芳香族複素環基としては、置換基を有していてもよい

芳香族炭化水素基が好ましく、とりわけ置換基を有するフェル基が特に好ましく、中でもハロゲン-炭素数1~6のアルコキシ基で置換されたフェニル基〔例、4-(1,1,2,2-テトラフルオロエトキシ)フェニル、4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロポキシ)フェニル〕および5員の芳香族複素環基で置換されたフェニル基〔例、4-(1H-ピラゾール-1-イル)フェニル、4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル、4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル、4-(2H-1,2,3-トリアゾール-2-イル)フェニル、4-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)フェニル、4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル、4-(2H-テトラゾール-2-イル)フェニル〕が好ましい。

【0024】Zで示される「置換されていてもよい低級アルキレン基」における低級アルキレン基としては、たとえばメチレン、エチレン、プロピレンなど炭素数1~3のものが挙げられ、なかでもエチレンが好ましい。

「置換されていてもよい低級アルキレン基」における置換基としてはたとえばメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどの直鎖もしくは分枝状の炭素数1~4のアルキル基が好ましく、なかでもメチル、エチルがより好ましく、メチルが特に好ましい。Zで表される低級アルキル基で置換されていてもよいエチレン基の好ましい例としては、エチレン、1-メチルエチレン、1,1-ジメチルエチレン、1,2-ジメチルエチレン、1-エチルエチレン、1,2-ジエチルエチレン等が挙げられ、とりわけエチレン等が好ましい。

【0025】ZがD=Eである時、DまたはEで表される「低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基」



などが好ましく、とりわけ



などが好ましい。

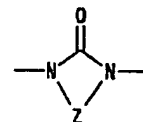
【0027】また、Aで示される置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基に窒素原子等の反応性原子が存在する場合には、該原子に式：

【化16】

における低級アルキル基の例としては、炭素数1~4の直鎖もしくは分枝状のアルキル基（メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル）が挙げられ、それらのなかでメチルが好ましい。DまたはEで表される低級アルキル基で置換されていてもよいメチン基の好ましい例としては、メチン、エチリジン（ $-\text{C}(\text{CH}_3)=$ ）、プロピリジン（ $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)=$ ）、ブチリジン（ $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)=$ ）等が挙げられ、とりわけメチン、エチリジン等が好ましく、特にメチン等が好ましい。DおよびEとしては、一方が窒素原子であり、他方がメチンである場合；DおよびEの両者ともにメチンである場合；DおよびEの両者ともに窒素原子である場合；DおよびEの一方が窒素原子であり、他方がエチリジンである場合等が好ましく、特にDおよびEの一方が窒素原子であり、他方がメチンである場合；またはDおよびEの両者ともにメチンである場合等が特に好ましい。

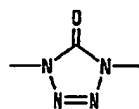
【0026】具体的に、Zとしては、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{N}=\text{N}-$ 、 $-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等が好ましく、なかでも $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}=\text{N}-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 等がより好ましく、 $-\text{N}=\text{CH}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ が最も好ましい。

【化13】

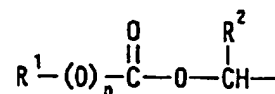
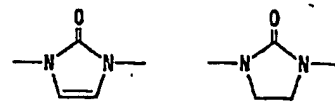


で示される基としては、たとえば

【化14】



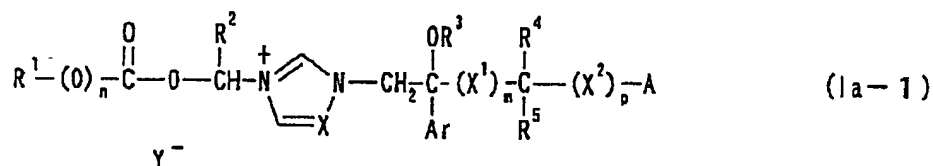
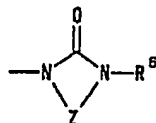
【化15】



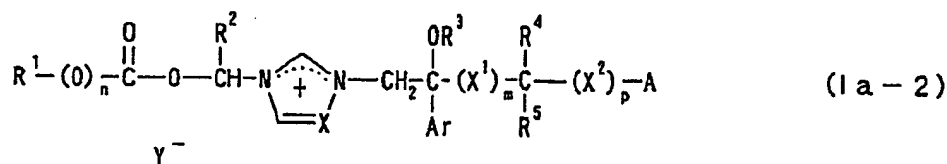
（式中、各記号は前記と同意義である）で表される基が結合していてもよい。化合物（I）が、分子内に不斉炭

素原子を1個以上有している場合は2個以上の立体異性体が存在するが、その立体異性体ならびにそれらの混合物のいずれも本発明に包含されるものである。一般式 (Ia) で表される化合物において、Qが式 (II) で示される基であり、Aが

【化17】



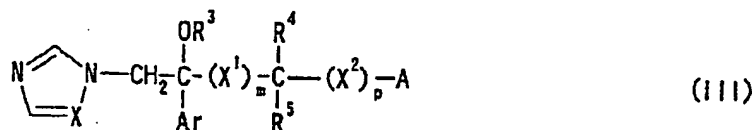
または



(式中、各記号は前記と同意義である)として表すことができる。本発明の化合物は水和物および非水和物のいずれであってもよい。本発明の化合物は、生体内におい

て式:

【化19】

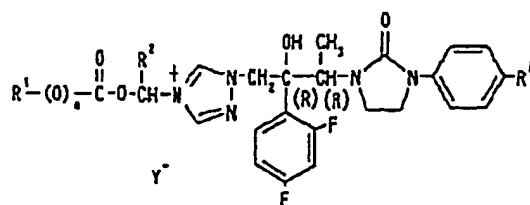


(式中、各記号は前記と同意義である)で表される抗真菌作用を有する化合物に変換される。

【0028】本発明の化合物の具体例を表1に示すが、

例示された化合物に限定されるものではない。












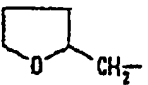

【表1】



| 化合物番号 | R ¹ | n | R ² | Y | R' |
|-------|------------------------------------|---|-----------------|----|----|
| 1 | (CH ₃) ₃ C | 0 | H | Cl | |
| 2 | (CH ₃) ₃ C | 0 | H | Cl | |
| 3 | CH ₃ | 0 | H | Cl | |
| 4 | (CH ₃) ₂ CH | 0 | H | Cl | |
| 5 | (CH ₃) ₂ CH | 0 | H | Cl | |
| 6 | CH ₃ CH ₂ | 1 | CH ₃ | Cl | |
| 7 | CH ₃ CH ₂ | 1 | CH ₃ | Cl | |
| 8 | (CH ₃) ₃ C | 0 | H | Cl | |
| 9 | (CH ₃) ₂ CH | 1 | H | Cl | |

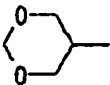
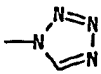
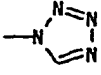
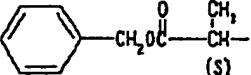
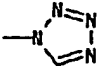
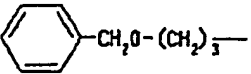
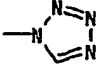
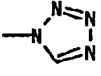
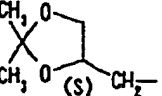
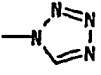
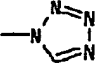
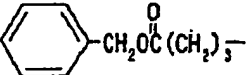
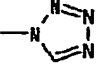
【0029】

【表2】

| 化合物番号 | R ¹ | n | R ² | Y | R ³ |
|-------|---|---|----------------|----|---|
| 10 | CH ₃ | 0 | H | Br |  |
| 11 | CH ₃ | 0 | H | Br |  |
| 12 | CH ₃ | 0 | H | Cl |  |
| 13 | CH ₃ CH ₂ | 0 | H | Cl |  |
| 14 | CH ₃ CH ₂ | 0 | H | Cl |  |
| 15 | CH ₃ CH ₂ | 1 | H | Cl |  |
| 16 | CH ₃ CH ₂ | 1 | H | Cl |  |
| 17 | CH ₃ CH ₂ | 1 | H | I |  |
| 18 | (CH ₃) ₂ CH | 1 | H | Cl |  |
| 19 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ | 1 | H | Cl |  |
| 20 | CH ₃ CH ₂ CH ₂ | 1 | H | I |  |
| 21 |  | 1 | H | Cl |  |

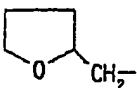

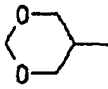

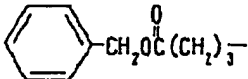

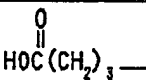

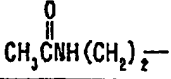

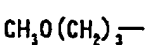

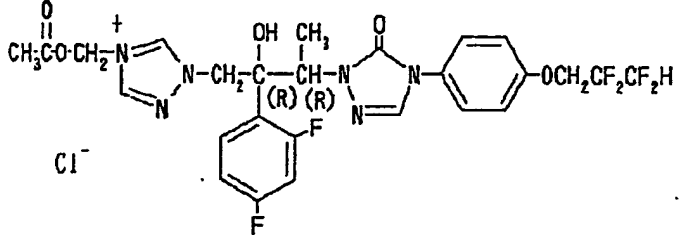
【0030】

【表3】

| 化合物番号 | R ¹ | n | R ² | Y | R ³ |
|-----------|---|---|----------------|----|--|
| <u>22</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>23</u> | $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{(\text{S})}{\text{CH}}}-$ | 1 | H | Cl |  |
| <u>24</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>25</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>26</u> | $\text{HO}-(\text{CH}_2)_5-$ | 1 | H | Cl |  |
| <u>27</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>28</u> | $\text{HO}-\overset{\text{HO}}{\underset{(\text{S})}{\text{CH}}}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ | 1 | H | Cl |  |
| <u>29</u> |  | 1 | H | Cl |  |

【0031】

【表4】

| 化合物番号 | R ¹ | n | R ² | Y | R ⁷ |
|-----------|---|---|----------------|----|---|
| <u>30</u> |  | 1 | H | I |  |
| <u>31</u> |  | 1 | H | I |  |
| <u>32</u> |  | 1 | H | I |  |
| <u>33</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>34</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>35</u> |  | 1 | H | Cl |  |
| <u>36</u> |  | | | | |

【0032】本発明の化合物(I)は、イミダゾール-1-イル基または1,2,4-トリアゾール-1-イル基を有する抗真菌性の化合物に生体内で脱離しうる基を導入することにより製造することができる。イミダゾール-1-イル基または1,2,4-トリアゾール-1-イル基を有する抗真菌性の化合物としては、例えばミコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、イトラコナゾール、サバーコナゾール、クロトリマゾール、D0870、ポリコナゾール、エコナゾール、イソコナゾール、スルコナゾール、ブトコナゾール、チオコナゾール、ビフォナゾール、クロコナゾール、オキシコナゾール、ターコナゾール、SSY-726、KP-103、Sch-

56592、Sch-51048、UR-9746、MF
B-1041、UR-9751、UR-9728、UR
-9825、ER-30346、T-8581、BAY
-W-9279、フェンチコナゾール、オモコナゾ
ール、フルトリマゾール、エパーコナゾール、ラノコナゾ
ール、ネチコナゾール、サータコナゾール、ゲナコナゾ
ール等の公知のアゾール系抗真菌性化合物も含まれる
が、これら公知の抗真菌薬に限定されるものではない。

【0033】化合物(Ia-1)はたとえば化合物(II I)と式:

【化20】



(式中、Y¹はハロゲン原子を示し、他の記号は前記と同意義である。)で表される化合物〔以下化合物(IV)ということもある〕とを反応させ、必要により陰イオン交換することにより製造することができる。Y¹で表されるハロゲン原子としては、塩素、臭素、ヨウ素が好ましい。化合物(III)と化合物(IV)の反応は、通常無溶媒もしくは反応を阻害しない溶媒中で行われる。反応を阻害しない溶媒としては、例えばケトン類(例、アセトン、2-ブタノン、2-ペンタノン等)、スルホキシド類(例、ジメチルスルホキシド等)、エーテル類

(例、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等)、ニトリル類(例、アセトニトリル等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン、キシレン等)、ハロゲン化炭化水素類(例、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等)、エステル類(例、酢酸エチル等)、アミド類(例、ジメチルホルムアミド、アセトアミド、ジメチルアセトアミド、1-メチル-2-ピロリジノン等)、ウレイレネ等(例、1,3-ジメチル-2-イミダゾリジノン等)等が用いられる。これらは一種のみで用いても、二種以上適当な割合

で混合して用いてもよい。

【0034】化合物(IV)は、化合物(III)に対して約1ないし100当量、好ましくは約1ないし50当量用いられる。反応温度は特に限定されないが、通常約0ないし150℃、好ましくは約20ないし120℃である。反応時間は数分ないし数百時間程度(例えば5分ないし100時間等)である。このようにして得られた化合物は、必要により陰イオン交換によって所望の陰イオン(Y⁻)を有する化合物(Ia)に導くことができる。該陰イオン交換は、水または水と有機溶媒(例、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノールなど)の混合溶媒あるいは有機溶媒の存在下、陰イオン型イオン交換樹脂、あるいはY⁻について前記した有機酸もしくは無機酸のアルカリ金属(例、ナトリウム、カリウムなど)塩で処理することによって行うことができる。このようにして得られる本発明化合物(I)は、反応混合物から自体公知の手段、例えば抽出、濃縮、中和、濾過、再結晶、カラムクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー等の手段を用いることによって、単離、精製することができる。

【0035】本発明化合物(I)が分子内に不斉炭素原子を1個以上有している場合は2個以上の立体異性体が存在するが、所望によりそれらの異性体を個別に製造することもできる。例えば、原料化合物(III)および(IV)が分子内に不斉炭素を有している場合はその単一の異性体を用いて、上記の反応を行うことにより本発明化合物(Ia)の単一の異性体を得ることができる。さらに原料化合物(III)の単一の異性体を用いて、上記の反応を行うことにより、本反応化合物(Ia)の単一の異性体を得ることができる。また、生成物が二種類以上の異性体混合物の場合には、これを通常の方法、例えば各種クロマトグラフィー、分別再結晶等の分離手段によって、それぞれの異性体に分離することもできる。本発明の原料化合物(III)が上記で例示した自体公知の抗真菌薬である場合、その製造法は公知であり、抗真菌薬として有用な一群の化合物の製造法は、自体公知であり、例えば特開平6-293740、特開平8-104676、WO-9625410Aに記載されている。さらにもう一つの原料化合物(IV)の製造法も公知であり、たとえばシンセシス 588頁、1971年及びシンセティック コミュニケーションズ、25巻、2739頁、1995年に記載されている方法、もしくはそれに準ずる方法で製造することができる。

【0036】本発明化合物(I)は、低毒性で真菌、例えばカンジダ属菌[例：カンジダ アルビカンス、カンジダ ウティリス、カンジダ グラブラタ等]、ヒストプラズマ属菌[例：ヒストプラズマ カプスラツム等]、アスペルギルス属菌[例：アスペルギルス ニガー、アスペルギルス フミガータス等]、クリプトコッカス属菌[例：クリプトコッカス ネオフォルマンス

等]、トリコフィトン属菌[例：トリコフィトン ルブルム、トリコフィトン メンタグロフィテス等]、ミクロスポルム属菌[例：ミクロスポルム ギアセウム等]、マラセチア属菌[例：マラセチア ファーファ等]等に対して強い抗菌力を有しているので、哺乳動物(ヒト、家畜、家禽等)における真菌感染症[例：カンジダ属菌による粘膜カンジダ症(驚口瘡、口角炎、外陰腫カンジダ症、陰茎カンジダ症)、皮膚カンジダ症(カンジダ性指間び爛症、カンジダ性間擦疹、肛門カンジダ症、湿疹状皮膚酵母菌症、カンジダ爪炎、カンジダ爪囲炎、カンジダ外聴道炎、カンジダ敗血症の皮膚病変、汎発性表在性カンジダ症、カンジダ肉芽腫、先天性皮膚カンジダ症、カンジジド)、慢性粘膜皮膚カンジダ症および内臓カンジダ症(呼吸器カンジダ症、消化器カンジダ症、カンジダ敗血症、カンジダ心内膜炎、泌尿器カンジダ症、眼カンジダ症、中枢神経系カンジダ症、関節および骨カンジダ症、カンジダ腹膜炎、肝カンジダ症、子宮内カンジダ症)等]；ヒストプラズマ属菌による急性肺ヒストプラズマ症、慢性肺ヒストプラズマ症および播種性ヒストプラズマ症等；アスペルギルス属菌による呼吸器アスペルギルス症(アレルギー性アスペルギルス症、気管支アスペルギルス症、アスペルギルス菌球症、肺アスペルギルス症(急性侵襲性アスペルギルス症、慢性壊死性肺アスペルギルス症)、アスペルギルス膿胸)、播種性アスペルギルス症、中枢神経アスペルギルス症、アスペルギルス心内膜炎、アスペルギルス心筋炎、アスペルギルス心膜炎、アスペルギルス菌腫症、外耳道アスペルギルス症、アスペルギルス爪炎、アスペルギルス爪廊炎、アスペルギルス角膜炎、アスペルギルス眼内炎、皮膚アスペルギルス症および副鼻腔眼窩アスペルギルス症等；クリプトコッカス属菌による肺クリプトコッカス症、中枢神経クリプトコッカス症、皮膚および粘膜クリプトコッカス症、骨および関節クリプトコッカス症、リンパ節クリプトコッカス症、全身性クリプトコッカス症および造血器クリプトコッカス症等；トリコフィトン属菌、ミクロスポルム属菌等による頭部白癬、黄癬、ケルスス禿瘡、白癬性毛瘡、斑状小水泡性白癬、輪状湿疹性白癬、渦状癬、汗疱状白癬、爪白癬、白癬疹および白癬性肉芽腫等；マラセチア属菌による癬風等]の予防、治療に用いることができ、さらにはアトピー性皮膚炎の予防、治療に用いることができる。さらに本発明化合物(I)は、農業用抗真菌剤としても用いることができる。

【0037】本発明化合物(I)をヒトに投与する場合は、それ自体あるいは適宜の薬理的に許容される担体、賦形剤、希釈剤等と混合し、経口投与剤(例、散剤、顆粒、錠剤、カプセル剤等)、非経口投与剤[例：注射剤、外用剤(例、経鼻投与製剤、経皮製剤等)、坐剤(例、直腸坐剤、膣坐剤等)等]等の医薬組成物として経口的または非経口的に安全に投与することができる。

る。これらの製剤は、製造工程において通常一般に用いられる自体公知の方式により製造することができる。製剤中の本発明化合物(I)の配合割合は、その形態にも異なるが、抗真菌剤一般に用いられる割合でよく、たとえば上記した経口投与剤においては約10ないし95重量%であり、たとえば上記した非経口投与剤では約0.001ないし95重量%である。例えば注射剤は、本発明化合物(I)を分散剤〔例：ツイーン(Tween)80(アトラスパウダー社製、米国)、HCO60(日光ケミカルズ製)、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム等〕、保存剤(例、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール等)、等張化剤(例、塩化ナトリウム、グリセリン、ソルビトール、ブドウ糖等)等とともに水性注射剤に、あるいは植物油(例、オリーブ油、ゴマ油、ラッカセイ油、綿実油、コーン油等)、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤に成形することにより製造される。

【0038】経口投与製剤は、本発明化合物(I)に、例えば賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン等)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウム)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース等)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000等)等を添加して圧縮成形し、次いで必要に応じて味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造することができる。コーティング剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギッド(ローム社製、西ドイツ、メタアクリル酸、アクリル酸共重合)および酸化チタン、ベンガラ等の色素等が用いられる。

【0039】本発明化合物(I)は、固状、半固状または液状の外用剤としても用いることができる。例えば固状の外用剤は、本発明化合物(I)をそのまま、あるいは賦形剤(例、グリコール、マンニトール、デンプン、微結晶セルロース等)、増粘剤(例、天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体等)等を添加、混合して粉状の組成物とすることにより製造される。半固状の外用剤の場合には、水性または油性のゲル剤、あるいは軟膏状として用いることが好ましい。液状の外用剤は、注射剤の場合とほとんど同様で、油性あるいは水性懸濁剤とすることにより製造される。上記した固状、半固状または液状の外用剤に、pH調節剤(例、炭酸、リン酸、クエン酸、塩酸、水酸化ナトリウム等)、防腐剤

(例、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、塩化ベンザルコニウム等)等を加えてもよい。具体的には、例えばワセリン、ラノリン等を基剤として、1gあたり本発明化合物(I)を通常約0.1ないし100mg含有する軟膏剤として、皮膚あるいは粘膜等の殺菌、消毒に用いることができる。本発明化合物(I)は、油性または水性の固状、半固状あるいは液状の坐剤とすることもできる。坐剤を製造する際の油性基剤としては、例えば高級脂肪酸のグリセライド〔例：カカオ脂、ウィテップゾール類(ダイナマイトノーベル社製)等〕、中級脂肪酸〔例：ミグリオール酸(ダイナマイトノーベル社製)等〕、あるいは植物油〔例：ゴマ油、大豆油、綿実油等〕等が挙げられる。また水性基剤としては、例えばポリエチレングリコール類、プロピレングリコール等が挙げられ、水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体等が挙げられる。

【0040】本発明化合物(I)の投与量は感染の状態、投与ルートによっても異なるが、例えばカンディダ感染症の治療の目的で成人(体重50kg)患者に投与する場合、経口投与では、約0.01ないし100mg/kg/日、好ましくは約0.1ないし50mg/kg/日である。さらに好ましくは約0.5ないし10mg/kg/日である。また、本発明の製剤において、化合物(I)は2種以上を併用してよい。また化合物(I)以外の抗真菌性化合物と併用してもよい。本発明化合物(I)を農業用抗真菌剤として用いる場合には、本発明化合物(I)を適当な液体担体(例えば溶媒)に溶解するか、あるいは分散させ、また適当な固体担体(例えば希釈剤、増量剤)と混合するかあるいはこれに吸着させ、所要の場合はさらにこれに乳化剤、懸濁剤、展着剤、浸透剤、湿润剤、粘着剤、安定剤等を添加し、乳剤、水和剤、粉剤、粒剤等の剤型として使用すればよい。これらの製剤は自体公知の方法で調整することができる。本発明化合物(I)の使用量は、例えば、稲いもち病の防除に際しては、水田1アールあたり約25ないし150g、より好ましくは約40ないし80gである。また、本発明の化合物(I)は2種以上を併用してよく、他の農業用抗真菌性化合物と併用してもよい。

【0041】上記液体担体としては、例えば水、アルコール類(例、メチルアルコール、エチルアルコール、n-プロピルアルコール、イソプロピルアルコール、エチレングリコール等)、エーテル類(例、ジオキサン、テトラヒドロフラン等)、脂肪族炭化水素類(例、ケロシン、灯油、燃料油等)、芳香族炭化水素類(例、ベンゼン、トルエン類)、ハロゲン化炭化水素類(例、メチレンクロリド、クロロホルム等)、酸アミド類(例、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等)、エステル類(例、酢酸エチル、酢酸ブチル等)、ニトリル類(例、アセトニトリル、プロピオニトリル等)等が用い

られ、これらは1種または2種以上を適当な割合で混合して使用することができる。上記固体担体としては、植物性粉末(例、大豆粉、たばこ粉、小麦粉等)、鉱物性粉末(例、カオリン、ベントナイト等)、アルミナ、硫黄粉末、活性炭等が用いられ、これらは1種または2種以上を適当な割合で混合して使用することができる。

【0042】

【発明の実施の形態】以下、参考例、実施例、製剤例および実験例を記載し、本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されない。¹H-NMRスペクトルは、内部基準としてテトラメチルシランを用いてバリアンジェミニ200(200MHz)型スペクトルメーターで測定し、全 δ 値をppmで示した。混合溶媒において()内に示した数値は、各溶媒の容量混合比である。％は、特記しない限り重量パーセントを意味する。また、シリカゲルクロマトグラフィーにおける溶媒の比は、混合する溶媒の容量比を示す。実施例中の記号は次のような意味を有する。

s: シングレット、d: ダブルレット、t: トリアレット、q: クワレット、dd: ダブルダブルレット、tt: トリプルトリレット、m: マルチレット、br: 幅広い、J: カップリング定数

【0043】参考例1

テトラヒドロフルフリルアルコール(19.4g)を無水エーテル(500ml)に溶かし、氷冷下でビリジン(15g)を加えた後、クロロギ酸クロロメチルエステル(25g)を滴下した。反応液を室温で17時間かき混ぜた後、析出したビリジン塩酸塩を濾過して除き、エーテル(50ml×2)で洗浄した。濾液と洗液を合わせ、水(300ml×2)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去するとクロロメチル(2,3,4,5-テトラヒドロフルフリル)カルボナート(33.9g)が無色油状物として得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.59-1.73(1H, m), 1.83-2.11(3H, m), 3.75-3.97(2H, m), 4.11-4.34(3H, m), 5.74(2H, s)

クロロメチル(2,3,4,5-テトラヒドロフルフリル)カルボナート(3.4g)とヨウ化ナトリウム(10.46g)をアセトニトリル(70ml)に加え、かき混ぜながら60℃で90分加熱した。反応液を冷却後、減圧下で溶媒を留去し、残留物をエーテル(70ml)と飽和食塩水(50ml)で分配した。有機層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)、続いて飽和食塩水(50ml)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去するとヨードメチル(2,3,4,5-テトラヒドロフルフリル)カルボナート(4.8g)が淡黄色油状物として得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.54-1.73(1H, m), 1.84-2.11(3H, m), 3.73-3.96(2H, m), 4.10-4.32(3H, m), 5.96(2H, s)

【0044】参考例2

グリセロール ホルマール(14g)を無水エーテル(400ml)に溶解し、-10℃でビリジン(15g)を加えた後、クロロギ酸クロロメチルエステル(25g)の無水エーテル(50ml)

溶液を10分間かけて滴下した。反応液を室温で20時間攪拌した後、析出したビリジン塩酸塩を濾過して除いた。濾液を飽和食塩水(400ml×2)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル/ヘキサン=1/5→酢酸エチル/ヘキサン=1/3)に付して精製するとクロロメチル(1,3-ジオキサン-5-イル)カルボナート(1.7g)が無色油状物として得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 4.05(4H, d, J=3.2Hz), 4.67(1H, quintet, J=3.2Hz), 4.82(1H, d, J=6.2Hz), 4.95(1H, d, J=6.2Hz), 5.75(2H, s).

上記で得た化合物(1.7g)とヨウ化ナトリウム(5.1g)をアセトニトリル(40ml)に加え、60℃で2時間加熱攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して得た残査をエーテル(100ml)に溶解し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去すると(1,3-ジオキサン-5-イル)ヨードメチルカルボナート(3.2g)が淡黄色油状物として得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 4.04(4H, d, J=3.0Hz), 4.66(1H, quintet, J=3.0Hz), 4.81(1H, d, J=6.2Hz), 4.95(1H, d, J=6.2Hz), 5.97(2H, s).

【0045】参考例3

(R)-グリセロール アセトニド(10g)を無水エーテル(200ml)に溶解し、-10℃でビリジン(6.6g)を加えた後、クロロギ酸クロロメチルエステル(10.7g)の無水エーテル(20ml)溶液を10分間かけて滴下した。反応液を室温で20時間攪拌した後、析出したビリジン塩酸塩を濾過して除いた。濾液を飽和食塩水(200ml×2)で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液: ヘキサン→酢酸エチル/ヘキサン=1/5→酢酸エチル/ヘキサン=3/5)に付して精製するとクロロメチル[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチルカルボナート(17g)が無色油状物として得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(3H, s), 1.44(3H, s), 3.80(1H, dd, J=8.8, 5.8Hz), 4.07-4.42(4H, m), 5.74(2H, s).

上記で得た化合物(2g)とヨウ化ナトリウム(5.3g)をアセトニトリル(40ml)に加え、60℃で2時間加熱攪拌した。反応液の溶媒を減圧留去して得た残査をエーテル(50ml)に溶解し、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml)、水(50ml)、飽和食塩水(50ml)で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去すると[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-イル]メチルヨードメチルカルボナート(2.1g)が淡黄色油状物として得られた。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.37(3H, s), 1.44(3H, s), 3.79(1H, dd, J=8.0, 5.0Hz), 4.06-4.41(4H, m),

5.96 (2 H, s).

【0046】参考例4

ベンジル 4-ヒドロキシブタノアート (Weber et al., J. Med. Chem. 1991, 34, 2692-2701 に記載の方法で合成, 5.0 g) のジエチルエーテル (100 ml) 溶液に、窒素雰囲気下、ピリジン (2.3 ml) を加え、-10℃でクロロギ酸 クロロメチルエステル (3.7 g) を滴下した。反応液を室温で 20 時間撹拌した。反応液をガラスフィルターで濾過し、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:1 v/v) で溶出することにより クロロメチル (3-ベンジルオキシカルボニルプロピル) カルボナート (7.25 g) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.02-2.12 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.36 (5H, s).

上記で得た化合物 (2.5 g) のアセトニトリル (67 ml) 溶液に窒素気流下、ヨウ化ナトリウム (5.2 g) を加え、60℃で 8.5 時間撹拌した。減圧下、溶媒を留去し、残留物をジエチルエーテル (100 ml) に溶解し、5% チオ硫酸ナトリウム、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、(3-ベンジルオキシカルボニルプロピル) ヨードメチル カルボナート (2.98 g) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.01-2.08 (2H, m), 2.49 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=6\text{ Hz}$), 5.14 (2H, s), 5.94 (2H, s), 7.36 (5H, s).

【0047】参考例5

(S)-乳酸エチル (23.6g)、ピリジン (15.8g) 及びジエチルエーテル (400ml) の混合液に、氷冷下でクロロギ酸 クロロメチルエステル (25.6g) のジエチルエーテル (100ml) 溶液を40分間かけて滴下した。室温で14時間撹拌した後、生じた固体を濾別した。濾液を減圧濃縮し、残留物を酢酸エチル (250ml) に溶解し、水 (150ml×2) 及び飽和食塩水 (150ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると、クロロメチル [(1S)-1-(エトキシカルボニル)エチル] カルボナート (38.5g) が無色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.30 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.57 (3H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.25 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.07 (1H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 5.71 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.80 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$).

【0048】参考例6

(S)-乳酸ベンジル (30.6g)、ピリジン (13.4g) 及びジエチルエーテル (300ml) の混合液に、氷冷下でクロロギ酸 クロロメチルエステル (21.9g) のジエチルエーテル (100ml) 溶液を30分間かけて滴下した。室温で5時間撹拌した後、生じた固体を濾別した。濾液を減圧濃縮し、残留物

を酢酸エチル (200ml) に溶解し、水 (100ml×2) 及び飽和食塩水 (100ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると、[(1S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)エチル] クロロメチル カルボナート (45.0g) が無色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.57 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 5.07-5.28 (3H, m), 5.69 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$), 5.78 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$), 7.36 (5H, s).

[(1S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)エチル] クロロメチル カルボナート (2.7g) をアセトニトリル (4ml) に溶解し、よう化ナトリウム (6.0g) を加え、アルゴン雰囲気下、60℃で2時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物にジエチルエーテル (100ml) 及び水 (100ml) を加え、分液した。ジエチルエーテル層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (80ml)、水 (80ml) 及び飽和食塩水 (80ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると、[(1S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)エチル] ヨードメチル カルボナート (3.3g) が無色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 1.56 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 5.07-5.29 (3H, m), 5.93 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 5.98 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 7.37 (5H, s).

【0049】参考例7

3-(ベンジルオキシ)プロパノール (Wei et al., J. Org. Chem., 54, 5768-5774 (1989) に記載の方法にしたがって合成: 15.1g)、ピリジン (7.18g) 及びジエチルエーテル (150ml) の混合液に、氷冷下でクロロギ酸 クロロメチルエステル (11.7g) のジエチルエーテル (50ml) 溶液を20分間かけて滴下した。室温で15時間撹拌した後、生じた固体を濾別し、酢酸エチル (100ml) で洗浄した。濾液と洗液を合わせて、水 (100ml×2) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィー (シリカゲル 200g, 溶出液: 酢酸エチル-ヘキサン=1:4) に付して精製すると、[3-(ベンジルオキシ)プロピル] クロロメチル カルボナート (21.0g) が無色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)\delta$: 2.01 (2H, quintet, $J=6.2\text{ Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$), 4.51 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.33 (5H, s).

[3-(ベンジルオキシ)プロピル] クロロメチル カルボナート (2.0g) をアセトニトリル (3ml) に溶解し、よう化ナトリウム (4.6g) を加え、アルゴン雰囲気下、60℃で2時間撹拌した。反応液を水 (100ml) にあけ、酢酸エチル (100ml) で抽出した。酢酸エチル層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (50ml×2)、水 (50ml×2) 及び飽和食塩水 (50ml) で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去すると、[3-(ベンジルオキシ)プロピル] ヨードメチル カルボナート (2.5g) が淡黄色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (2H, quintet, $J=6.2\text{Hz}$), 3.57 (2H, t, $J=6.0\text{Hz}$), 4.36 (2H, t, $J=6.4\text{Hz}$), 4.51 (2H, s), 5.94 (2H, s), 7.34 (5H, s).

【0050】参考例8

2-アセチルアミノエタノール(20.0g)、ピリジン(15.3g)及びテトラヒドロフラン(100ml)の混合液に、氷冷下でクロロギ酸クロロメチルエステル(25.2g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液を30分間かけて滴下した。室温で16時間攪拌した後、生じた固体を濾別し、テトラヒドロフラン(30ml)で洗浄した。濾液と洗液を合わせて、減圧濃縮した。残留物に酢酸エチル(300ml)及び水(100ml)を加え、分液した。水層を酢酸エチル(150ml)とテトラヒドロフラン(50ml)の混液で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水(100ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィー(シリカゲル240g, 溶出液: 酢酸エチル-ヘキサン=1:1→酢酸エチル)に付して精製すると、[2-(アセチルアミノ)エチル]クロロメチルカルボナート(32.4g)が無色オイルとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.01 (3H, s), 3.58 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.32 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.75 (2H, s), 5.87 (1H, br).

[2-(アセチルアミノ)エチル]クロロメチルカルボナート(5.0g)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、よう化ナトリウム(15.0g)を加え、アルゴン雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。反応液を氷水(200ml)にあげ、酢酸エチル(200ml)で抽出した。酢酸エチル層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(100ml×2)、水(100ml×2)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、[2-(アセチルアミノ)エチル]ヨードメチルカルボナート(3.5g)が黄色オイルとして得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.00 (3H, s), 3.54 (2H, q, $J=6\text{Hz}$), 4.28 (2H, t, $J=6\text{Hz}$), 5.93 (2H, s), 6.12 (1H, br).

【0051】参考例9

3-(メトキシ)プロパノール(6.0g)、ピリジン(5.3g)及びジエチルエーテル(50ml)の混合液に、氷冷下でクロロギ酸クロロメチルエステル(8.6g)のジエチルエーテル(10ml)溶液を15分間かけて滴下した。室温で16時間攪拌した後、反応液に水(100ml)及び酢酸エチル(100ml)を加え、分液した。有機層を水(100ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲル・クロマトグラフィー(シリカゲル70g, 溶出液: 酢酸エチル-ヘキサン=1:2)に付して精製すると、クロロメチル[3-(メトキシ)プロピル]カルボナート(11.0g)が無色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.97 (2H, quintet, $J=6.2\text{Hz}$), 3.34 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.74 (2H, s).

クロロメチル[3-(メトキシ)プロピル]カルボナート

(3.7g)をアセトニトリル(12ml)に溶解し、よう化ナトリウム(12.0g)を加え、アルゴン雰囲気下、55℃で4時間攪拌した。反応液を水(100ml)にあげ、酢酸エチル(100ml)で抽出した。酢酸エチル層を5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(50ml×2)、水(50ml)及び飽和食塩水(50ml)で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去すると、ヨードメチル[3-(メトキシ)プロピル]カルボナート(5.0g)が淡黄色液体として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.96 (2H, quintet, $J=6.2\text{Hz}$), 3.35 (3H, s), 3.47 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 4.33 (2H, t, $J=6.2\text{Hz}$), 5.96 (2H, s).

【0052】

【実施例】実施例1

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.25g)とクロロメチルヒバレート(3.0g)の混合物を100℃で24時間加熱攪拌した。冷却後反応液にジエチルエーテル(5ml)を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をオクタデシルシリカ(ODS)カラムクロマトグラフィー(溶出液: メタノール/水=3/2)に付して精製すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物1, 0.10g)が白色粉末として得られた。 $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.97 (3H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.13 (9H, s), 3.61~4.10 (4H, m), 4.65~4.75 (1H, m), 4.89 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 5.13 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.17 (2H, s), 6.74 (1H, s), 6.91~7.01 (1H, m), 7.21~7.36 (2H, m), 7.82~7.93 (4H, m), 7.95 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.79 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 9.11 (1H, s), 10.53 (1H, s).

【0053】実施例2

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.5g)とクロロメチルヒバレート(3.1g)の混合物を100℃で2時間加熱攪拌した。冷却後反応液にジソプロピルエーテル(10ml)を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1→アセトン/エタノール=5/1)に付して精製すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキ

ソ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物1, 0.34g)が白色粉末として得られた。

【0054】実施例3

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.5g)とクロロメチルピバレート(4.7g)の混合物を100℃で6時間加熱撹拌した。冷却後反応液にジイソプロピルエーテル(10ml)を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をCHP-20Pカラムクロマトグラフィー(溶出液: 水→5%アセトニトリル水溶液→30%アセトニトリル水溶液→5%テトラヒドロフラン水溶液→10%テトラヒドロフラン水溶液→20%テトラヒドロフラン水溶液)に付して精製すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-[3-(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)メチル-1(1H)-1,2,3-トリアゾリル]フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムジクロリド(化合物8, 134mg)及び化合物1(141mg)がいずれも白色粉末として得られた。

化合物8: $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=6.8Hz), 1.13(9H, s), 1.21(9H, s), 3.63-3.66(1H, m), 3.98-4.15(3H, m), 4.62-4.78(1H, m), 4.88(1H, d, J=14Hz), 5.23(1H, d, J=14Hz), 6.17(2H, s), 6.64(2H, s), 6.88(1H, s), 6.90-7.00(1H, m), 7.21-7.36(2H, m), 7.98(2H, d, J=9.8Hz), 8.05(2H, d, J=9.8Hz), 9.10(1H, s), 9.34(1H, d, J=2.0Hz), 9.68(1H, d, J=2.0Hz), 10.64(1H, s)。

【0055】実施例4

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.48g)とアセトン(10ml)の混合物に、クロロメチルピバレート(2.9ml)を加え、還流、撹拌した。88時間後にクロロメチルピバレート(1.45ml)を加え、さらに14時間還流、撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジエチルエーテル(8ml)を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をODSカラムクロマトグラフィー(溶出液: メタノール/水=3/2)に付して精製すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1

H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物2, 0.25g)が白色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.13(9H, s), 3.61~4.09(4H, m), 4.65~4.75(1H, m), 4.88(1H, d, J=14Hz), 5.14(1H, d, J=14Hz), 6.16(2H, s), 6.75(1H, s), 6.91~7.01(1H, m), 7.21~7.37(2H, m), 7.90(4H, s), 9.10(1H, s), 10.07(1H, s), 10.53(1H, s)。

【0056】実施例5

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.5g)、クロロメチルピバレート(15.7g)及びアセトニトリル(2.4g)の混合物を100℃で6.5時間加熱撹拌した。冷却後反応液にジイソプロピルエーテル(10ml)を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1→アセトン/エタノール=5/1)に付して精製すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2,2-ジメチルプロパノイルオキシ)メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物2, 0.32g)が白色粉末として得られた。上記化合物2(0.4g)を酢酸エチル(20ml)から結晶化し、化合物2の白色結晶(0.3g)を得た。融点196~197℃(分解)

元素分析値 $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{ClF}_2\text{N}_9\text{O}_4$ として

計算値(%): C, 53.21; H, 5.10; N, 19.94

実測値(%): C, 53.17; H, 5.15; N, 19.76

【0057】実施例6

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.30g)とクロロメチルアセタート(1.35g)の混合物を100℃で24時間加熱撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をODSカラムクロマトグラフィー(溶出液: メタノール/水=3/2)に付して精製すると、4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物3,

45mg) が白色粉末として得られた。¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 2.08(3H, s), 3.61~4.08(4H, m), 4.65~4.75(1H, m), 4.86(1H, d, J=14Hz), 5.11(1H, d, J=14Hz), 6.07~6.20(2H, m), 6.69(1H, s), 6.96~7.05(1H, m), 7.25~7.36(2H, m), 7.82~7.95(5H, m), 8.78(1H, s), 9.06(1H, s), 10.46(1H, s).

【0058】実施例7

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.63g) とアセトニトリル (20ml) の混合物に、クロロメチル イソブチラート (1.71g) を加え、130時間還流撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル (10ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した。流出液を減圧濃縮した後、残留物を水 (20ml) に溶解し、凍結乾燥すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-1-イミダゾリジニル] ブチル]-4-[(2-メチルプロパノイルオキシ) メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物4, 0.335g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.07(6H, d, J=7Hz), 2.59(1H, quintet, J=7Hz), 3.60~4.09(4H, m), 4.65~4.75(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 5.10(1H, d, J=14Hz), 6.10~6.22(2H, m), 6.69(1H, s), 6.93~7.02(1H, m), 7.23~7.35(2H, m), 7.82~7.93(4H, m), 7.95(1H, s), 8.78(1H, s), 9.08(1H, s), 10.48(1H, s).

【0059】実施例8

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.50g) とアセトン (20ml) の混合物に、クロロメチル イソブチラート (1.37g) を加え、50時間還流撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル (10ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した。流出液を減圧濃縮した後、残留物を水 (20ml) に溶解し、凍結乾燥すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル]-1-イミダゾリジニル] ブチル]-4-[(2-メチルプロパノイ

ルオキシ) メチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物5, 0.15g) が白色粉末として得られた。¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.07(6H, d, J=7Hz), 2.59(1H, quintet, J=7Hz), 3.61~4.08(4H, m), 4.65~4.75(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 5.11(1H, d, J=14Hz), 6.14~6.22(2H, m), 6.69(1H, s), 6.92~7.03(1H, m), 7.22~7.37(2H, m), 7.90(4H, s), 9.09(1H, s), 10.08(1H, s), 10.48(1H, s).

本品 (50mg) を生理食塩水 (1ml) から結晶化し、化合物5の白色粉末品41mgを得た。融点217-219℃ (分解)

元素分析値 $C_{27}H_{30}ClF_2N_9O_4 \cdot 0.5H_2O$ として
計算値 (%): C, 51.72; H, 4.98; N, 20.10
実測値 (%): C, 51.79; H, 4.83; N, 20.04

【0060】実施例9

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロピル]-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-2-イミダゾリジノン (100mg) と1-クロロエチル エチル カルボナート (1.0g) の混合物にアセトニトリル (0.5ml) を加え、85℃で60時間撹拌した。冷後反応液にジイソプロピルエーテル (4ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した。流出液を減圧濃縮した後、残留物を水 (10ml) に溶解し、凍結乾燥すると、1-[(2R, 3R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) フェニル]-1-イミダゾリジニル] ブチル]-4-[1-(エトキシカルボニルオキシ) エチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド (化合物6, 36mg) が白色粉末として得られた。¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.21, 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.80(3H, d, J=6Hz), 3.61~4.25(6H, m), 4.63~5.09(3H, m), 6.67~6.83(2H, m), 6.94~7.03(1H, m), 7.21~7.37(2H, m), 7.82~8.05(5H, m), 8.79(1H, s), 9.22(0.5H, s), 9.27(0.5H, s), 10.70(0.5H, s), 10.80(0.5H, s).

【0061】実施例10

1-[(1R, 2R) -2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル) プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル) フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.61g) と1-クロロエチル エチル カルボナート (3.7g) の混合物にアセトニトリル (1ml) を加え、95℃で38時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエー

テル(10ml)を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をODSカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/水=3/2)に付して精製した。流出液を減圧濃縮した後、残留物を水(10ml)に溶解し、凍結乾燥すると、1-[(2R, 3R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- [4- (1H-テトラゾール-1-イル) フェニル] - 1-イミダゾリジニル] ブチル] - 4- [1- (エトキシカルボニルオキシ) エチル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物7, 90mg)が白色粉末として得られた。¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.21, 1.22(3H, t, J=7Hz), 1.79, 1.80(3H, d, J=6Hz), 3.62~4.23(6H, m), 4.65~5.10(3H, m), 6.69~6.82(2H, m), 6.94~7.04(1H, m), 7.26~7.38(2H, m), 7.90(4H, s), 9.23(0.5H, s), 9.27(0.5H, s), 10.08(1H, s), 10.72(0.5H, s), 10.82(0.5H, s)。

【0062】実施例11

1-[(1R, 2R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] - 3- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン(0.5g)、クロロメチル イソプロピル カルボナート(3.2g)及びアセトニトリル(1ml)の混合液を100℃で25時間加熱撹拌した。冷却後反応液にジイソプロピルエーテル(10ml)を加え、生じた粉末を濾取し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1→アセトン/エタノール=5/1)に付した。溶媒を減圧下留去して得た残渣を酢酸エチルで再結晶した後、水(10ml)で溶解し、水溶液を凍結乾燥すると、1-[(2R, 3R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 1-イミダゾリジニル] ブチル] - 4- [(イソプロポキシカルボニルオキシ) メチル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物9, 0.18g)が白色粉末として得られた。¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.98(3H, d, J=7Hz), 1.24(6H, d, J=6.4Hz), 3.52-3.67(1H, m), 3.93-4.00(3H, m), 4.69(1H, q, J=7Hz), 4.80(1H, quintet, J=6.4Hz), 4.88(1H, d, J=13.8Hz), 5.05(1H, d, J=13.8Hz), 6.12(1H, d, J=10.8Hz), 6.20(1H, d, J=10.8Hz), 6.98-7.03(1H, m), 7.23-7.36(2H, m), 7.84(2H, d, J=8Hz), 7.91(2H, d, J=8Hz), 7.94(1H, d, J=1Hz), 8.77(1H, d, J=1Hz), 9.10(1H, s), 10.38(1H, s)。

上記化合物9の凍結乾燥品(0.05g)をアセトニトリル(3ml)から結晶化し、化合物9の白色結晶(0.01g)を得た。

元素分析値 $C_{28}H_{31}ClF_2N_8O_5 \cdot H_2O$ として

計算値(%): C, 51.65; H, 5.11; N, 17.21

実測値(%): C, 51.64; H, 4.68; N, 17.06

【0063】実施例12

1-[(1R, 2R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] - 3- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン(0.5g)とアセトニトリル(10ml)の混合物に、プロモメチル アセタート(0.1ml)を加え、50℃で24時間加熱撹拌した。反応液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル: 25g, 溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1)に付して精製後、残留物をエタノールから結晶化すると、4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- [4- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) フェニル] - 1-イミダゾリジニル] ブチル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾリウム プロミド(化合物10, 0.135g)が無色結晶として得られた。

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.98(3H, d, J=7Hz), 2.08(3H, s), 3.62-4.08(4H, m), 4.66-4.75(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 4.99(1H, d, J=14Hz), 6.07-6.21(2H, m), 6.34(1H, s), 6.96-7.07(1H, m), 7.24-7.35(2H, m), 7.83-7.94(5H, m), 8.80(1H, s), 9.09(1H, s), 10.24(1H, s)。

【0064】実施例13

1-[(1R, 2R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] - 3- [4- (1H-テトラゾール-1-イル) フェニル] - 2-イミダゾリジノン(0.5g)とアセトニトリル(10ml)の混合物に、プロモメチル アセタート(0.2ml)を加え、50℃で16時間加熱撹拌した。反応液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル: 25g, 溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1)に付して精製後、残留物をエタノールから結晶化すると、4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-3- [2-オキソ-3- [4- (1H-テトラゾール-1-イル) フェニル] - 1-イミダゾリジニル] ブチル] - 1H-1, 2, 4-トリアゾリウム プロミド(化合物11, 0.39g)が無色結晶として得られた。

¹H-NMR (d_6 -DMSO) δ : 0.99(3H, d, J=7Hz), 2.09(3H, s), 3.64-4.08(4H, m), 4.68-4.72(1H, m), 4.86(1H, d, J=14Hz), 5.01(1H, d, J=14Hz), 6.07-6.21(2H, m), 6.35(1H, s), 7.00-7.09(1H, m), 7.28-7.38(2H, m), 7.91(4H, s), 9.10(1H, s), 10.08(1H, s), 10.28(1H, s)。

【0065】実施例14

1-[(1R, 2R) - 2- (2, 4-ジフルオロフェニル) - 2-ヒドロキシ-1-メチル-3- (1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル) プロピル] - 3-

—[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]
—2-イミダゾリジノン(0.5g)とアセトニトリル(10ml)の混合物に、ヨードメチル(2,3,4,5-テトラヒドロフルフリル)カルボナート(0.594g)を加え、50℃で15時間加熱撹拌した。反応液をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1)に付して精製し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/水=3/2)に付して精製し、減圧濃縮した後、凍結乾燥すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2,3,4,5-テトラヒドロフルフリル)オキシカルボニルオキシメチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム ヨージド(化合物30, 0.4g)が無色粉末として得られた。本品を水(15ml)に溶解し、Dowex 1×8(Cl⁻型)のイオン交換樹脂に付し、目的画分を減圧濃縮した後、凍結乾燥すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2, 3, 4, 5-テトラヒドロフルフリル)オキシカルボニルオキシメチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物21, 0.24g)が無色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.97 (3H, d, J=7Hz), 1.52-1.99 (4H, m), 3.61-4.17 (9H, m), 4.67-4.82 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=14Hz), 5.10 (1H, d, J=14Hz), 6.11-6.25 (2H, m), 6.65 (1H, s), 6.69-7.06 (1H, m), 7.28-7.39 (2H, m), 7.90 (4H, s), 9.10 (1H, s), 10.08 (1H, s), 10.47 (1H, s)

【0066】実施例15

4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム プロミド(化合物11, 0.81g)をDowex 1×8 (Cl⁻型)(溶出液:水)に付し、凍結乾燥したところ4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物12, 0.61g)が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.97 (3H, d, J=7.4 Hz), 2.08 (3H, s), 3.62-3.66 (1H, m), 3.90-4.07 (3H, m), 4.69 (1H, q, J=7.4 Hz), 4.85 (1H, d, J=14.6 Hz), 5.04 (1H, d, J=14.6 Hz), 6.09 (1H, d, J=11 Hz), 6.16 (1H, d, J=11 Hz), 6.55 (1H, s), 6.98-7.06 (1H, m), 7.23-7.38

(2H, m), 7.90 (4H, s), 9.06 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.34 (1H, s).

上記で得た化合物12の凍結乾燥品(1.1g)をエタノール(20ml)から再結晶し、化合物12の白色結晶(1g)を得た。

元素分析値 C₂₅H₂₆ClF₂N₉O₄ として

計算値(%): C; 50.89, H; 4.44, N; 21.37, Cl; 6.01, 実測値(%): C; 50.61, H; 4.38, N; 21.24, Cl; 5.80.

化合物12の結晶(0.63g)を水(10ml)に溶解し、0℃で1晩放置すると化合物12の水和物(0.61g)が白色結晶として得られた。

元素分析値 C₂₅H₂₆ClF₂N₉O₄·H₂O として

計算値(%): C; 49.39, H; 4.64, N; 20.73, 実測値(%): C; 49.56, H; 4.64, N; 20.85.

【0067】実施例16

4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム プロミド(化合物11, 0.5g)をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、飽和食塩水(100ml)と振り混ぜ分液する操作を5回繰り返した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧留去し得られた残査をエタノール(5ml)から再結晶すると、4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物12, 0.28g)が白色結晶として得られた。本品は実施例15においてエタノールから結晶化させた化合物12の結晶と物理化学的性質が一致した。

【0068】実施例17

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(1g)とヨードメチル アセタート(0.8g)の混合物をアセトニトリル(15ml)中、50-55℃で15時間加熱撹拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残留物をテトラヒドロフラン(100ml)に溶解し、少量のチオ硫酸ナトリウムを含む飽和食塩水(100ml)で1回洗浄した後、飽和食塩水(100ml)で4回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下留去し得られた残査をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1→アセトン/エタノール=5/1)に付した。溶媒を減圧下留去して得られた残査をエタノール(10ml)から結晶化すると、4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェ

ニル) - 2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウムクロリド(化合物 12, 0.44 g) が白色結晶として得られた。本品は実施例 15においてエタノールから結晶化させた化合物 12 の結晶と物理化学的性質が一致した。

【0069】実施例 18

4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム プロミド(化合物 10, 0.03 g)をDowex 1×8(Cl⁻型)(溶出液:水)に付し、凍結乾燥したところ4-アセトキシメチル-1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物 3, 0.02 g) が白色粉末として得られた。

元素分析値 C₂₆H₂₇ClF₂N₈O₄2H₂O として

計算値: C; 49.96, H; 5.00, N; 17.93, Cl; 5.67,

実測値: C; 49.98, H; 4.57, N; 17.95, Cl; 6.04.

【0070】実施例 19

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(0.5 g)、クロロメチル プロピル カルボナート(3.2 g)及びアセトニトリル(1 ml)の混合物を100℃で12時間加熱撹拌した。冷却後、反応液にジソプロピルエーテル(10 ml)を加え、生じた粉末を濾取し、シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1→アセトン/エタノール=5/1)に付した。溶媒を減圧留去して得た残渣をさらにODSカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/水=3/2)で精製すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-アプロボキシカルボニルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物 19, 0.02 g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.88 (3 H, t, J= 7.8 Hz), 0.97 (3 H, d, J= 7.0 Hz), 1.62 (2 H, tq, J= 7.8 Hz), 3.63-3.67 (1H, m), 3.80-4.05 (3 H, m), 4.09 (2 H, t, J= 7.8 Hz), 4.69 (1H, q, J= 7.0 Hz), 4.88 (1H, d, J= 14.4 Hz), 5.05 (1H, d, J= 14.4 Hz), 6.13 (1H, d, J= 10.6 Hz),

6.21 (1H, d, J= 10.6 Hz), 6.52 (1H, s), 6.94-7.02 (1H, m), 7.24-7.33 (2 H, m), 7.90 (4 H, s), 9.10 (1 H, s), 10.05 (1H, s), 10.39 (1H, s).

【0071】実施例 20

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(1 g)及びヨードメチル プロピル カルボナート(0.9 g)の混合物をアセトニトリル(15 ml)中、50-55℃で12時間加熱撹拌した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル/ヘキサン=5/1→酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=10/1→アセトン/エタノール=5/1)及びODSカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/水=3/2)に付して精製すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-アプロボキシカルボニルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム ヨージド(化合物 20, 1 g) が淡黄色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.88 (3 H, t, J= 7.2 Hz), 0.98 (3 H, d, J= 7.2 Hz), 1.61 (2 H, tq, J= 7.2 Hz), 3.50-3.70 (1H, m), 3.84-4.13 (3 H, m), 4.09 (2 H, t, J= 7.2 Hz), 4.68 (1H, q, J= 7.2 Hz), 4.86 (1H, d, J= 13.8 Hz), 4.96 (1H, d, J= 13.8 Hz), 6.12 (1H, d, J= 11 Hz), 6.20 (1H, d, J= 11 Hz), 6.33 (1H, s), 6.97-7.07 (1H, m), 7.21-7.38 (2 H, m), 7.90 (4 H, s), 9.11 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.21 (1H, s).

【0072】実施例 21

1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-アプロボキシカルボニルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム ヨージド(化合物 20, 0.3 g)をテトラヒドロフラン/酢酸エチル(3/1)混液(100 ml)に溶解し、飽和食塩水(50 ml)で4回洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下留去し得られた残渣をエタノール→アセトンから結晶化すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-アプロボキシカルボニルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド(化合物 19, 0.09 g) が白色粉末として得られた。

元素分析値 C₂₇H₃₀ClF₂N₈O₅0.5H₂O として

計算値: C; 50.43, H; 4.86, N; 19.60, Cl; 5.51,

実測値: C: 50.25, H: 4.71, N: 19.31, Cl: 5.42.

【0073】実施例22

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.80g) とクロロメチル プロパナート (4.07g) の混合物にアセトニトリル (1.6ml) を加え、アルゴン雰囲気下100℃で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル (8ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=9/1→4/1) に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した。流出液を減圧濃縮した後、水 (10ml) に溶解し、凍結乾燥すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-アプロパノイルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド (化合物13, 0.11g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.92-1.12(6H, m), 2.25-2.55(2H, m), 3.60~4.10(4H, m), 4.64~4.75(1H, m), 4.86(1H, d, J=14Hz), 5.08(1H, d, J=14Hz), 6.09~6.21(2H, m), 6.64(1H, s), 6.96~7.06(1H, m), 7.22~7.42(2H, m), 7.80~8.02(5H, m), 8.80(1H, brs), 9.07(1H, s), 10.42(1H, s).

【0074】実施例23

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.80g) とクロロメチル プロパナート (4.07g) の混合物にアセトニトリル (1.6ml) を加え、アルゴン雰囲気下、100℃で10時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル (8ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=9/1→5/1) に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した。流出液を減圧濃縮した後、残留物を水 (10ml) に溶解し、凍結乾燥すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]

-4-アプロパノイルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド (化合物14, 0.04g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.01(3H, t, J=7.4Hz), 2.38(2H, q, J=7.4Hz), 3.61~4.09(4H, m), 4.65~4.75(1H, m), 4.86(1H, d, J=14Hz), 5.08(1H, d, J=14Hz), 6.11(1H, d, J=11Hz), 6.19(1H, d, J=11Hz), 6.61(1H, s), 6.96~7.06(1H, m), 7.25~7.49(2H, m), 7.90(4H, s), 9.07(1H, s), 10.07(1H, s), 10.40(1H, s).

【0075】実施例24

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.50g) とクロロメチル エチル カルボナート (2.9g) の混合物にアセトニトリル (0.5ml) を加え、100℃で22時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル (10ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル/アセトン=1/1→アセトン→アセトン/エタノール=9/1→4/1) に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した後、水 (15ml) に溶解し、凍結乾燥すると1-[(2R, 3R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-エトキシカルボニルオキシメチル-1H-1, 2, 4-トリアゾリウム クロリド (化合物15, 0.14g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.22(3H, t, J=7Hz), 3.60~4.08(4H, m), 4.18(2H, q, J=7Hz), 4.63~4.73(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 5.10(1H, d, J=14Hz), 6.13(1H, d, J=11Hz), 6.21(1H, d, J=11Hz), 6.65(1H, s), 6.96~7.04(1H, m), 7.24~7.37(2H, m), 7.82~7.95(5H, m), 8.78(1H, d, J=1Hz), 9.09(1H, s), 10.48(1H, s).

【0076】実施例25

1-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (1.31g) とエチル ヨードメチル カルボナート (1.25g) の混合物にアセトニトリル (20ml) を加え、アルゴン雰囲気下、60℃で14時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=4/1)

ル)-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド (化合物 22, 0.23 g) が白色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.97 (3 H, d, J= 6.6 Hz), 3.63-3.66 (1H, m), 3.87-4.02 (7 H, m), 4.52-4.59 (1H, m), 4.60-5.11 (5 H, m), 6.17 (1H, d, J= 11 Hz), 6.25 (1H, d, J= 11 Hz), 6.59 (1H, s), 6.97-7.04 (1H, m), 7.23-7.40 (2 H, m), 7.90 (4H, s), 9.11 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.44 (1H, s)。

上記化合物 22 の凍結乾燥品 (0.15 g) をエタノール (20 ml) から結晶化し、化合物 22 の白色結晶 (0.14 g) を得た。

元素分析値: $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{ClF}_2\text{N}_9\text{O}_7$

計算値 (%): C, 49.60; H, 4.46; N, 18.59

実測値 (%): C, 49.60; H, 4.46; N, 18.40

【0081】実施例30

1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (0.50g) とクロロメチル [(1S)-1-(エトキシカルボニル)エチル] カルボナート (1.09g) の混合物にアセトニトリル (5ml) を加え、95°C で68時間撹拌した。反応液を減圧濃縮し、残留物にジイソプロピルエーテル (6ml) を加え、生じた粉末を濾取した。得られた粉末をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→酢酸エチル/アセトン=1/1→アセトン→アセトン/エタノール=5/1) に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した。流出液を濃縮した後、水 (50ml) に溶解し、凍結乾燥すると、1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(1S)-1-エトキシカルボニルエトキシ]カルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物 23, 0.22g) が白色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.98 (3H, d, J=7Hz), 1.17 (3H, t, J=7Hz), 1.43 (3H, d, J=7Hz), 3.60-4.08 (4H, m), 4.14 (2H, q, J=7Hz), 4.65-4.75 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=14Hz), 5.02 (1H, q, J=7Hz), 5.11 (1H, d, J=14Hz), 6.24 (2H, s), 6.65 (1H, s), 6.95-7.05 (1H, m), 7.25-7.39 (2H, m), 7.90 (4H, s), 9.11 (1H, s), 10.07 (1H, s), 10.52 (1H, s)

【0082】実施例31

1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (1.0g) と [(1S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)エチル] ヨードメチル カルボナート (1.53g) の混合物にアセトニトリル (15ml) を加え、アルゴン雰囲気下、60°C で12時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢

酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=4/1) に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した後、イオン交換クロマトグラフィー (DOWEX 1×8, Cl⁻型) に付し、目的画分を減圧濃縮すると、1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(1S)-1-(ベンジルオキシカルボニルエトキシ)カルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物 24, 0.25g) が白色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.97 (3H, d, J=7.0 Hz), 1.45 (3H, d, J=6.6 Hz), 3.60-4.08 (4H, m), 4.65-4.78 (1H, m), 4.85 (1H, d, J=14Hz), 5.07-5.18 (4H, m), 6.23 (2H, s), 6.67 (1H, s), 6.95-7.04 (1H, m), 7.24-7.37 (7H, m), 7.9 (4H, s), 9.09 (1H, s), 10.07 (1H, s), 10.53 (1H, s)

【0083】実施例32

1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (2.0g) と (3-ベンジルオキシプロピル) ヨードメチル カルボナート (2.9g) の混合物にアセトニトリル (20ml) を加え、アルゴン雰囲気下、50~55°C で20時間撹拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を酢酸エチル (100ml) 及びテトラヒドロフラン (50ml) の混液に溶解し、飽和食塩水 (50ml) 及び5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (0.1ml) から成る混液と振とうした。有機層をさらに飽和食塩水 (50ml) で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=4/1) に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した後、イオン交換クロマトグラフィー (DOWEX 1×8, Cl⁻型) に付し、目的画分を減圧濃縮すると、1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(3-ベンジルオキシプロピル)カルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物 25, 0.79g) が白色粉末として得られた。

$^1\text{H-NMR}$ (d_6 -DMSO) δ : 0.97 (3H, d, J=7.2Hz), 1.89 (2H, quintet, J=6.4Hz), 3.47 (2H, t, J=6.2Hz), 3.60-4.09 (4H, m), 4.22 (2H, t, J=6.6Hz), 4.44 (2H, s), 4.65-4.75 (1H, m), 4.86 (1H, d, J=14Hz), 5.09 (1H, d, J=14Hz), 6.12 (1H, d, J=11

Hz), 6.20(1H, d, J=11Hz), 6.62(1H, s), 6.94-7.04(1H, m), 7.24-7.36(7H, m), 7.9(4H, s), 9.09(1H, s), 10.07(1H, s), 10.45(1H, s)

【0084】実施例33

1-[(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(3-ベンジルオキシプロポキシ)カルボニルオキシメチル]-1H-1, 2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物25, 0.66g) をメタノール (25ml) に溶解し、1N塩酸 (0.89ml) 及び10%パラジウム-炭素 (50%含水, 0.33g) を加えて水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。触媒を濾別後、母液を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製した後、エタノールから再結晶を行うと、1-[(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(3-ヒドロキシプロポキシ)カルボニルオキシメチル]-1H-1, 2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物26, 0.19g) が無色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.98(3H, d, J=7Hz), 1.74(2H, quintet, J=6Hz), 3.44(2H, dt, J=6Hz, 5Hz), 3.60-4.10(4H, m), 4.20(2H, t, J=6Hz), 4.59(1H, t, J=5Hz), 4.65-4.75(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 5.10(1H, d, J=14Hz), 6.13(1H, d, J=11Hz), 6.21(1H, d, J=11Hz), 6.63(1H, s), 6.95-7.05(1H, m), 7.25-7.37(2H, m), 7.89(4H, s), 9.09(1H, s), 10.06(1H, s), 10.48(1H, s).

【0085】実施例34

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (1.6g) 及びヨードメチル [(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチル カルボナート (2.1g) の混合物をアセトニトリル (20ml) 中、55℃で15時間加熱攪拌した。反応液をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=5/1) に付した後、さらにイオン交換クロマトグラフィー (Dowex 1x8, Cl⁻) (溶出液: 水) に付した。流出液を減圧留去して得た残渣をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) で精製後、減圧下溶媒を留去して得た残渣をエタノールから結晶化すると1-[(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[[[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチルオキシカルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物27, 0.4g) が白色結晶として

得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.98(3H, d, J=7.0Hz), 1.26(3H, s), 1.30(3H, s), 3.62-3.72(2H, m), 3.97-4.34(7H, m), 4.70(1H, q, J=7.0Hz), 4.88(1H, d, J=14.2Hz), 5.12(1H, d, 14.2Hz), 6.16(1H, d, J=11.0Hz), 6.24(1H, d, J=11.0Hz), 6.66(1H, s), 6.94-7.03(1H, m), 7.21-7.38(2H, m), 7.89(4H, s), 9.10(1H, s), 10.05(1H, s), 10.51(1H, s)

【0086】実施例35

1-[(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(4S)-2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル]メチルオキシカルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物27, 0.1g) をテトラヒドロフラン (1.5ml) に溶解し、氷冷下1規定塩酸水溶液 (1.5ml) を加えた後、室温で4時間攪拌した。反応液をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製すると1-[(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2S)-2,3-ジヒドロキシプロポキシ]カルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド (化合物28, 0.05g) が白色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 0.98 (3H, d, J=7.0Hz), 3.26-4.24 (9H, m), 4.70 (1H, q, J=7.0Hz), 4.86 (1H, d, J=14.6Hz), 5.09 (1H, d, J=14.6Hz), 6.15 (1H, d, J=11.0Hz), 6.22 (1H, d, J=11.0Hz), 6.63 (1H, s), 6.96-7.06 (1H, m), 7.23-7.36 (2H, m), 7.90 (4H, s), 9.10 (1H, s), 10.06 (1H, s), 10.46 (1H, s).

【0087】実施例36

1-[(1R, 2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン (1.0g) のアセトニトリル (15ml) 溶液に、窒素気流下 (3-ベンジルオキシカルボニルプロピル) ヨードメチル カルボナート (1.0g) を加え、45-50℃で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液: 酢酸エチル→アセトン) に付し、目的分画を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー (溶出液: メタノール/水=3/2) に付して精製すると、4-[(3-ベンジルオキシカルボニルプロポキシ)カルボニルオキシメチル]-1-[(2R, 3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1, 2,4-トリアゾリウム ヨーゾド (化合物32, 1.47g) が黄色粉末として得られた。

¹H-NMR (d₆-DMSO) δ: 1.04 (3H, d, J=7Hz), 1.83-1.97 (2H, m), 2.45 (2H, t, J=7Hz), 3.57-3.69 (2H, m),

3.90-4.09 (2H,m), 4.18 (2H,t, J= 7 Hz), 4.69(1H,q, J= 7 Hz), 4.87 (1H,d,J= 14 Hz), 4.98 (1H,d,J= 14 Hz), 5.08 (2H,s), 6.14 (1H,d,J= 11 Hz), 6.22 (1H,d,J= 11 Hz), 6.33 (1H,s), 6.99-7.08 (1H,m), 7.23-7.32 (2H,m), 7.35 (5H,s), 7.91 (4H,s), 9.12 (1H,s), 10.07 (1H,s), 10.24 (1H,s).

【0088】実施例37

4 - [(3 - ベンジルオキシカルボニルプロポキシ) カルボニルオキシメチル] - 1 - [(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [2 - オキソ - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 1 - イミダゾリジニル]ブチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾリウム ヨージド (化合物 32, 1.47 g) をイオン交換クロマトグラフィー (Dowex 1x8, Cl⁻ 型、500 ml) に付し、目的分画を減圧濃縮することにより、4 - [(3 - ベンジルオキシカルボニルプロポキシ) カルボニルオキシメチル] - 1 - [(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [2 - オキソ - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 1 - イミダゾリジニル]ブチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾリウム クロリド (化合物 29, 893 mg) が白色粉末として得られた。

¹H - NMR (d₆-DMSO) δ: 1.04 (3H,d,J= 7 Hz), 1.82-1.99 (2H,m), 2.44 (2H,t,J= 7 Hz), 3.53-3.67 (2H,m), 3.95-4.03 (2H,m), 4.17 (2H,t, J= 7 Hz), 4.68(1H,q, J= 7 Hz), 4.87 (1H,d,J= 14 Hz), 5.06 (1H,d,J= 14 Hz), 5.07 (2H,s), 6.13 (1H,d,J= 11 Hz), 6.21 (1H,d,J= 11 Hz), 6.56 (1H,s), 6.95-7.05 (1H,m), 7.23-7.33 (2H,m), 7.34 (5H,s), 7.90 (4H,s), 9.09 (1H,s), 10.07 (1H,s), 10.41 (1H,s).

【0089】実施例38

4 - [(3 - ベンジルオキシカルボニルプロポキシ) カルボニルオキシメチル] - 1 - [(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [2 - オキソ - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 1 - イミダゾリジニル]ブチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾリウム クロリド (化合物 29, 155 mg) をメタノール (6 ml) に溶解し、1N 塩酸 (0.2 ml) 及び 10 % パラジウム - 炭素 (50 % 含水、77 mg) を加えて水素雰囲気下、室温で 0.5 時間攪拌した。触媒をろ別後、ろ液に蒸留水を加え減圧濃縮後、凍結乾燥すると 1 - [(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [2 - オキソ - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 1 - イミダゾリジニル]ブチル] - 4 - [(3 - カルボキシプロポキシ) カルボニルオキシメチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾリウム クロリド (化合物 33, 122 mg) が白色粉末として得られた。

¹H - NMR (d₆-DMSO) δ: 0.98 (3H,d,J= 7 Hz), 1.78-1.90 (2H,m), 2.29 (2H,t,J= 7 Hz), 3.54-3.69 (2H,m),

3.94-4.04 (2H,m), 4.16 (2H,t, J= 7 Hz), 4.69(1H,q, J= 7 Hz), 4.87 (1H,d,J= 14 Hz), 5.06 (1H,d,J= 14 Hz), 6.13 (1H,d,J= 11 Hz), 6.21 (1H,d,J= 11 Hz), 6.54 (1H,s), 6.95-7.10 (1H,m), 7.24-7.37 (2H,m), 7.90 (4H,s), 8.31 (1H,s), 9.09 (1H,s), 10.06 (1H,s), 10.34 (1H,s).

【0090】実施例39

プロモメチル アセタート (2.4 g) とヨウ化ナトリウム (2.3 g) をアセトニトリル (75 ml) 中、80℃ で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、析出した結晶をろ過して除いた。ろ液に 1 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H-1, 2, 4 - トリアゾール-1-イル)プロピル] - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 2 - イミダゾリジニン (5 g) を加え、45℃ で16時間加熱攪拌した。反応液中の沈殿物をろ過して除き、溶媒を減圧下留去した。残留物をテトラヒドロフラン (150 ml) に溶解し、飽和食塩水 (150 ml) と5%チオ硫酸ナトリウム水溶液 (10 ml) の混液で洗浄した後、飽和食塩水 (150 ml) で2回洗浄した。テトラヒドロフラン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残査にエタノール (50 ml) を加え、減圧留去した後、アセトン (3 ml) とエタノール (1.3 ml) を加え、0℃ で2時間放置した。析出した白色固体にエタノール (3 ml) を加えてろ取し、減圧下乾燥した。得られた白色粉末をテトラヒドロフラン (400 ml) とメタノール (70 ml) の混液に溶解し、飽和食塩水 (250 ml) で7回洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残査をエタノール (150 ml) とアセトン (50 ml) の混液に溶解し、減圧留去した後、エタノール (100 ml) を加え再び溶媒を減圧下留去した。得られた残査に更にエタノール (150 ml) とアセトン (50ml) の混液を加え溶解し、溶液が約 20 ml になるまで溶媒を減圧下留去した後、2時間室温で放置した。生じた固体をろ取すると、4 - アセトキシメチル - 1 - [(2R, 3R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 3 - [2 - オキソ - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 1 - イミダゾリジニル]ブチル] - 1H - 1, 2, 4 - トリアゾリウム クロリド (化合物 12, 3.6 g) が白色結晶として得られた。本品は実施例15においてエタノールから結晶化させた化合物12の結晶と物理化学的性質が一致した。

【0091】実施例40

1 - [(1R, 2R) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - 2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - 3 - (1H-1, 2, 4 - トリアゾール-1-イル)プロピル] - 3 - [4 - (1H-テトラゾール-1-イル)フェニル] - 2 - イミダゾリジニン (2.0g) と 2 - (アセチルアミノ)エチル ヨードメチル カルボナート (2.9g) の混合物にアセトニトリル (20ml) を加え、アルゴン雰囲気下、50~55℃ で20時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物を酢酸エチル (100ml) 及びテトラヒドロフラン (50ml) の混液

に溶解し、飽和食塩水(50ml)及び5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(0.1ml)から成る混液と振とうした。有機層をさらに飽和食塩水(50ml)で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=4/1)に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をODSカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/水=3/2)に付して精製した後、イオン交換クロマトグラフィー(Dowex 1×8, Cl⁻型)に付し、目的画分を減圧濃縮すると、1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(2-アセチルアミノエトキシ)カルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物34, 0.50g)が白色粉末として得られた。

¹H-NMR(d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.77(3H, s), 3.30(2H, q, J=6Hz), 3.60-3.72(1H, m), 3.92-4.08(3H, m), 4.12(2H, t, J=6Hz), 4.65-4.75(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 5.10(1H, d, J=14Hz), 6.14(1H, d, J=11Hz), 6.23(1H, d, J=11Hz), 6.63(1H, s), 6.95-7.05(1H, m), 7.26-7.37(2H, m), 7.90(4H, s), 8.09(1H, t, J=6Hz), 9.10(1H, s), 10.07(1H, s), 10.49(1H, s)。

【0092】実施例41

1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(1.0g)とヨードメチル [3-(メトキシ)プロピル]カルボナート(1.1g)の混合物にアセトニトリル(10ml)を加え、アルゴン雰囲気下、40~50℃で15時間攪拌した。反応液を減圧濃縮した後、残留物をアセトニトリル(5ml)及び酢酸エチル(100ml)に溶解し、飽和食塩水(50ml)及び5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(0.1ml)から成る混液と振とうした。有機層をさらに飽和食塩水(50ml)で4回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→アセトン→アセトン/エタノール=4/1)に付し、目的画分を減圧濃縮した。残留物をイオン交換クロマトグラフィー(Dowex 1×8, Cl⁻型)に付した後、ODSカラムクロマトグラフィー(溶出液:メタノール/水=3/2)に付して精製すると、1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-4-[(3-メトキシプロピル)カルボニルオキシメチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物35, 0.80g)が白色粉末として得られた。

¹H-NMR(d_6 -DMSO) δ : 0.97(3H, d, J=7Hz), 1.83(2H, quintet, J=6Hz), 3.20(3H, s), 3.35(2H, t, J=6Hz), 3.55-3.70(1H, m), 3.90-4.10(3H, m), 4.18(2H, t, J=6Hz), 4.64-4.75(1H, m), 4.87(1H, d, J=14Hz), 5.11(1H, d, J=14Hz), 6.14(1H, d, J=11Hz), 6.22(1H, d, J=11Hz), 6.66(1H, s), 6.

95-7.05(1H, m), 7.25-7.39(2H, m), 7.90(4H, s), 9.10(1H, s), 10.07(1H, s), 10.48(1H, s)。

実施例42

プロモメチル アセート(424 mg)とヨウ化ナトリウム(415 mg)をアセトニトリル(15 ml)中、80℃で2時間加熱攪拌した。反応液を室温に冷却した後、析出した臭化ナトリウムを濾過して除いた。濾液に2-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-3-(2H,4H)-1,2,4-トリアゾロン(1 g)を加え、45℃で16時間加熱攪拌した。反応液中の沈殿物を濾過して除き、溶媒を減圧下留去した。残留物をテトラヒドロフラン(30 ml)に溶解し、飽和食塩水(30 ml)と5%チオ硫酸ナトリウム水溶液(2 ml)の混液で洗浄した後、飽和食塩水(30 ml)で2回洗浄した。テトラヒドロフラン層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られた残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:酢酸エチル→酢酸エチル/エタノール=10/1→4/1)に付した後、さらにDowex 1×8 (Cl⁻型)(溶出液:水)に付し、凍結乾燥したところ4-アセトキシメチル-1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[4,5-ジヒドロ-5-オキソ-4-[4-(2,2,3,3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル]ブチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウムクロリド(化合物36, 294 mg)が白色粉末として得られた。

¹H-NMR(d_6 -DMSO) δ : 1.22(3H, d, J=7Hz), 2.08(3H, s), 4.66(2H, t, J=14Hz), 4.85(1H, d, J=14Hz), 4.89(1H, q, J=7Hz), 4.98(1H, d, J=14Hz), 6.09(1H, d, J=11Hz), 6.19(1H, d, J=11Hz), 6.26(1H, s), 6.69(1H, tt, J=52, 5Hz), 6.97-7.06(1H, m), 7.23(2H, d, J=9Hz), 7.25-7.41(2H, m), 7.69(2H, d, J=9Hz), 8.58(1H, s), 9.09(1H, s), 10.25(1H, s)。

【0093】実施例43

1-[(1R,2R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-2-イミダゾリジノン(200 mg)とプロモメチル アセート(77.1 mg)をアセトニトリル(2 ml)中、アルゴン雰囲気下、80℃で7時間加熱攪拌した。反応液にアセトニトリル(11 ml)を加え、析出した結晶を80℃に加熱して溶解した。室温に冷却した後、シリカゲル(400 mg)を加え、室温で10分間攪拌した。シリカゲルを濾去し、アセトニトリルとテトラヒドロフランの混液(1/1, 2 ml × 3)で洗浄した。母液と洗液を合わせた溶液に飽和食塩水(10 ml)を加え、室温で30分間攪拌後、有機層を分離した。同様の操作(飽和食塩水(10 ml)添加、室温30分間攪拌そして有機層の分離)を更に3回繰り返して行った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残留物をテトラヒドロフラン(3 ml)に溶解し、室温で5

時間放置した。析出した白色固体(179 mg)を濾取し、メタノールとテトラヒドロフランの混液(1 / 1, 4 ml)に溶解した。減圧濃縮後、残留物にテトラヒドロフラン(2 ml)を加えて溶解し、室温で5時間放置した。析出した白色粉末(167 mg)を濾取し、エタノール(6 ml)とアセトン(0.5 ml)の混液を加えて溶解した。溶液を約2 mlになるまで減圧濃縮し、3時間室温で放置した。析出した固体を濾取すると、4-アセトキシメチル-1-[(2R,3R)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-3-[2-オキソ-3-[4-(1H-テトラゾール-1-イル)フェニル]-1-イミダゾリジニル]ブチル]-1H-1,2,4-トリアゾリウム クロリド(化合物 12, 126 mg)が白色結晶として得られた。本品は実施例15においてエタノールから結晶化させた化合物12の結晶と物理化学的性質が一致した。

製剤例1

上記実施例4によって得られた化合物2を用いて、下記の組成を有する注射剤を製造した。

| | |
|---------------|-------|
| 実施例4の化合物2 | 100mg |
| 注射用5%グルコース水溶液 | 100ml |

製剤例2

上記実施例1によって得られた化合物1を用いて、下記に示す処方全成分を混和し、ゼラチンカプセルに充填し、カプセル1個当たり、50mgの化合物1を含有するカプセル剤を製造した。

実施例1の化合物1

| 化合物番号 | ED ₅₀ (μmol/kg) i. v. |
|-------|----------------------------------|
| 1 | 2.3 |
| 2 | 1.5 |

【0095】実験例2

方法：5週齢のCrj: CDF₁ マウスに最小致死量のカンジダ アルビカンスTAを静脈内に接種した。試験化合物を5%グルコース水溶液として感染直後に1回経口投与した。薬効は感染7日後のマウスの生存率からリー

| 化合物番号 | ED ₅₀ (μmol/kg) p. o. |
|-------|----------------------------------|
| 1 | 2.9 |
| 2 | 1.8 |

【0096】実験例3

方法：5週齢のCrj: CDF₁ マウスに最小致死量のカンジダ アルビカンスTAを静脈内に接種した。本発明化合物を5%グルコース水溶液に溶解し、感染直後に1回、1.04 μmol/kgを静脈内(i. v.)投与または経口(p. o.)投与した。感染防御効果は、感染7日後のマウス(各群5例)の生残数及び7日以前に死亡したマウスについての平均生存日数によって示した。

| | |
|--------------|-------|
| 乳糖 | 100mg |
| コーンスターチ | 40mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 10mg |
| 合計 | 200mg |

製剤例3

上記実施例4によって得られた化合物2とステアリン酸マグネシウムを可溶性デンプンの水溶液で顆粒化し、乾燥後、乳糖及びコーンスターチと混合した。混合物を圧縮成型し、下記に示す処方の錠剤を製造した。

| | |
|--------------|-------|
| 実施例4の化合物2 | 50mg |
| 乳糖 | 65mg |
| コーンスターチ | 30mg |
| 可溶性デンプン | 35mg |
| ステアリン酸マグネシウム | 20mg |
| 合計 | 200mg |

【0094】実験例1

方法：5週齢のCrj: CDF₁ マウスに最小致死量のカンジダ アルビカンスTAを静脈内に接種した。試験化合物を5%グルコース水溶液として感染直後に1回静脈内投与した。薬効は感染7日後のマウスの生存率からリード・アンド・ムンチ(Reed and Muench)法により算出されるED₅₀値によって示した。

結果：本発明化合物の実験的マウス感染症における静脈内投与での感染防御効果を〔表5〕に示す。

【表5】

ド・アンド・ムンチ(Reed and Muench)法により算出されるED₅₀値によって示した。

結果：本発明化合物の実験的マウス感染症における経口投与での感染防御効果を〔表6〕に示す。

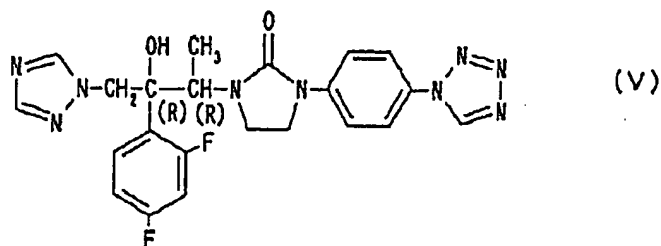
【表6】

結果：本発明化合物の実験的マウス感染症における静脈内投与及び経口投与での感染防御効果を〔表7〕に示す。対照化合物である式(V)で表される化合物の経口投与(1.04 μmol/kgを0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム懸濁液として投与)における感染防御効果もあわせて〔表7〕に示した。

【0097】

【表7】

対照化合物



| 化合物番号 | 感染防御効果 (N=5) 1. 04 μ mol/kg | |
|-----------------|---------------------------------|----------|
| | 生残数および [死亡マウスの平均生存日数] | |
| | i. v. 投与 | p. o. 投与 |
| コントロール (薬剤無投与群) | 0 (0.8) | |
| 対照化合物 (V) | — | 2 (4.3) |
| 本発明化合物 | | |
| 11 | 2 (4.0) | 3 (6.0) |
| 12 | 3 (4.5) | 4 (5.0) |
| 14 | 1 (4.5) | 3 (6.0) |
| 16 | 4 (6.0) | 5 |
| 18 | 3 (5.5) | 3 (4.5) |

【0098】

【発明の効果】本発明の化合物は、水に対する溶解性が高く注射剤として用いるのに適しており、しかも体内吸収性に優れており、高い治療効果が期待できる。

【0099】

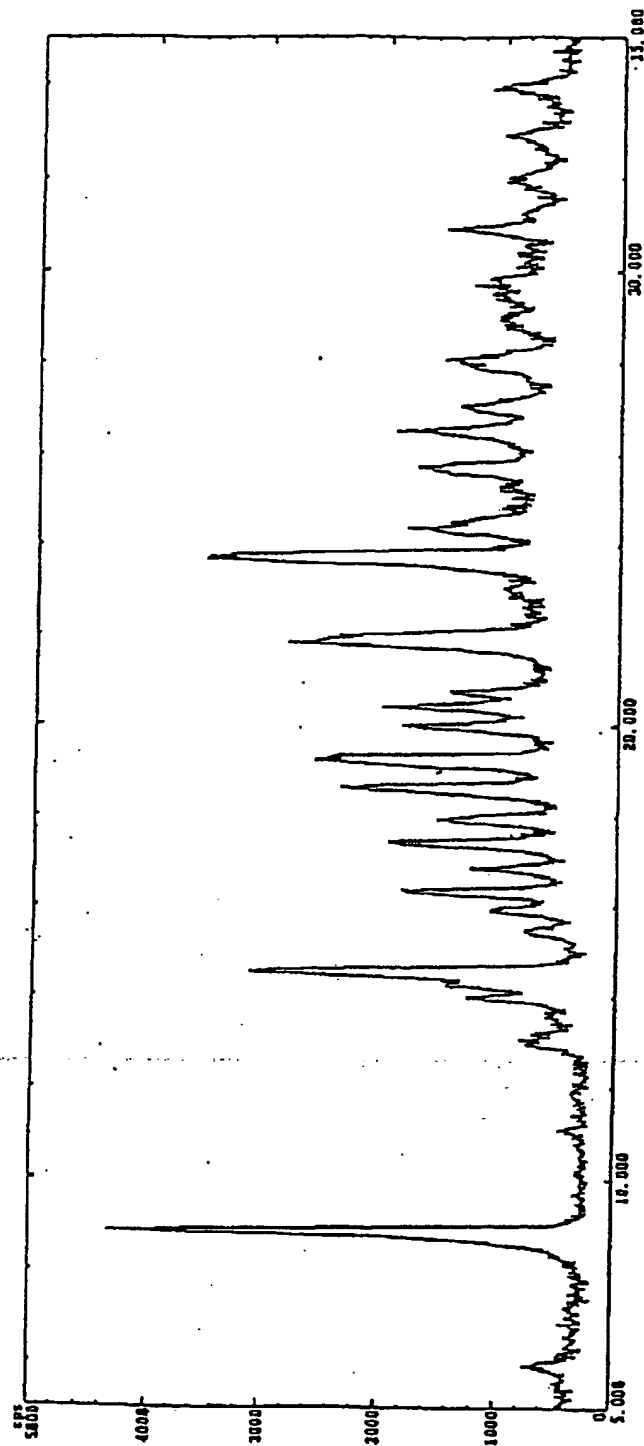
【図面の簡単な説明】

【図1】実施例15で得られた化合物12のエタノール

から結晶化したI型結晶（非水和物）の粉末X線回折スペクトル（Cu, 40kV, 50mA）を示す。横軸は回折角- (2θ) 、縦軸はピーク強度を示す。

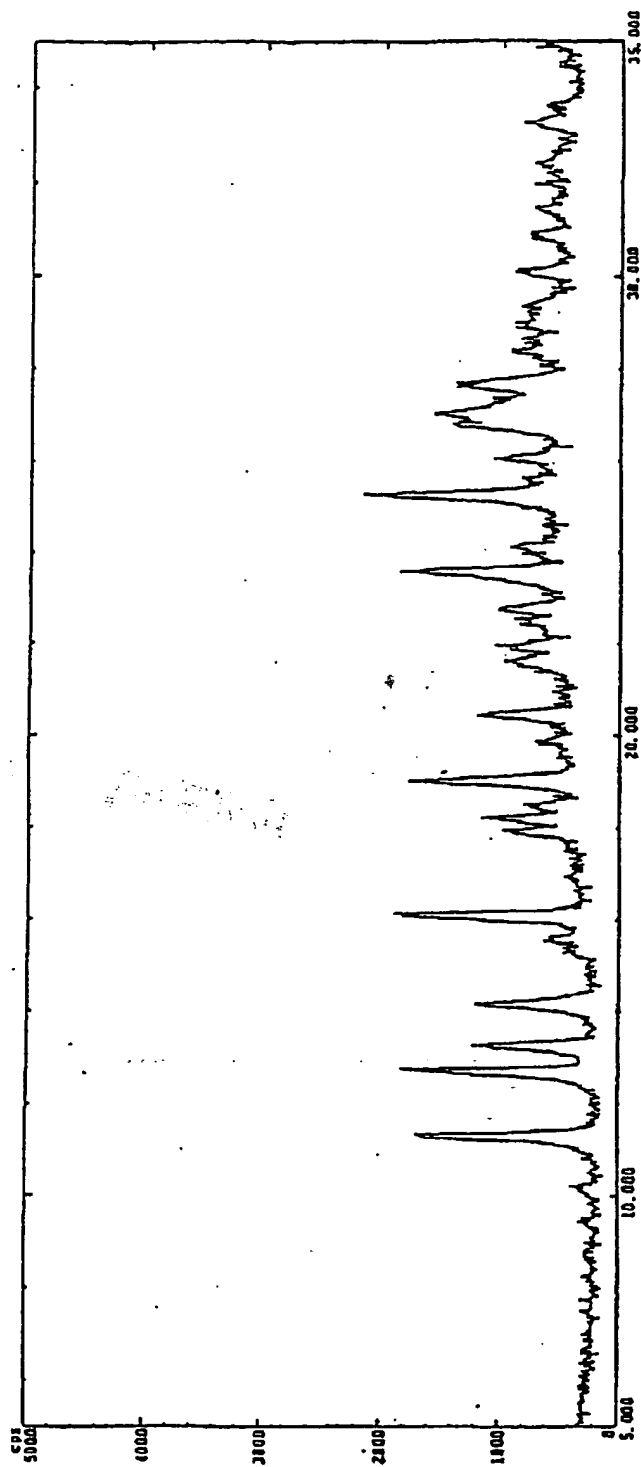
【図2】実施例15で得られた化合物12の水から結晶化したII型結晶（水和物）の粉末X線回折スペクトル（Cu, 40kV, 50mA）を示す。横軸は回折角- (2θ) 、縦軸はピーク強度を示す。

【図1】



THIS PAGE BLANK (USPTO)

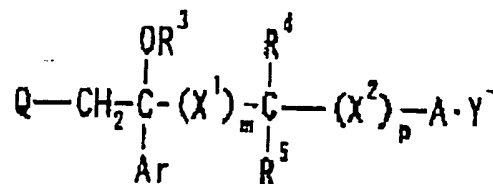
【図2】



THIS PAGE BLANK (USPTO)

Patent Abstracts of an

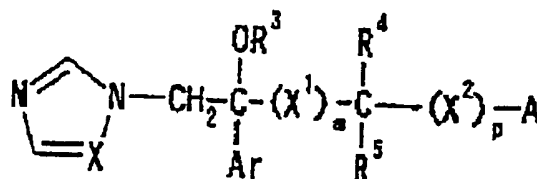
PUBLICATION NUMBER : 11228548
 PUBLICATION DATE : 24-08-99
 APPLICATION DATE : 30-03-98
 APPLICATION NUMBER : 10083199



APPLICANT : TAKEDA CHEM IND LTD;

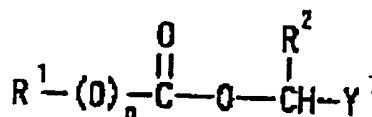
INVENTOR : OKONOGI KENJI;

INT.CL. : C07D249/08 A61K 31/41 A61K 31/415
 C07D403/14 C07D405/14



TITLE : AZOLE COMPOUND, ITS
 PRODUCTION AND ITS USE

II



III

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound improved in solubility in water and capable of generating a compound having an antibacterial activity by being enzymatically and/or non-enzymatically hydrolyzed in vivo.

SOLUTION: This compound in which one of N-atom constituting an azole ring is quaternarized with a substituent released in vivo and capable of transforming to an antifungal azole compound releasing the substituent in vivo, preferably expressed by formula I [Q is imidazol-12-yl in which one of N-atom constituting an azole ring is quaternarized with a substituent released in vivo, etc.; Ar is (substituted) phenyl; A is a (substituted) hydrocarbon or a hetero ring; X¹ is O-atom or methylene; X² is (oxidized) S-atom; (m) and (p) are each 0 or 1; Y⁻ is an anion; R³ to R⁵ are each H or a lower alkyl, etc.]. The objective compound is obtained by reacting a compound of formula II with a compound of formula III [R¹ is a (substituted) hydrocarbon or a hetero ring; R² is H or lower alkyl; (n) is 0 or 1; Y¹ is a halogen] and subjecting to anion exchange, as necessary.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

THIS PAGE BLANK (USPTO)